COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 27 DE 2019

SESIÓN ORDINARIA 16 - 17 DE DICIEMBRE DE 2019
SESIÓN EXTRAORDINARIA 18-19 DE DICIEMBRE DE 2019

1. **VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**

2. **REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR**

3. **TEMAS A TRATAR**

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS
- **3.1.3 Producto Nuevo**
- **3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación**
- **3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica**
- **3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración**
- **3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia**
- **3.1.8 Protocolo de biodisponibilidad y bioequivalencia**
- **3.1.9 Modificación de dosificación y posología**
- **3.1.10 Modificación de vía de administración**
- **3.1.11 Modificación de condición de venta**
- **3.1.12 Inclusión / Exclusión de medicamentos vitales**
- **3.1.13 Unificaciones**

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS
3.4 ACLARACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 7:30 horas se da inicio a la sesión ordinaria de la Sala Especializada Medicamentos de la Comisión Revisora, en la sala de Juntas del INVIMA, previa verificación del quórum:

Jorge Eliecer Olarte Caro
Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
José Gilberto Orozco Díaz
Judith Del Carmen Mestre Arellano
Secretaria de la Sala Especializada de Medicamentos

Leia Esther Hidalgo Urrea

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 26 de 2019 SEM

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.3 PRODUCTO NUEVO

3.1.3.1. RASAGILINA

Expediente : 20109472
Radicado : 20181229699
Fecha : 08/11/2018
Interesado : Altadis Farmaceutica S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 1.44 mg de Rasagilina Tartrato equivalente a 1 mg de Rasagilina.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:
Rasagilina está indicado en el tratamiento de la enfermedad idiopática de Parkinson (PD) en monoterapia (sin levodopa) o en terapia coadyuvante (con levodopa) en pacientes al final de las fluctuaciones de la dosis.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Tratamiento concomitante con otros inhibidores de la monoamino-oxidasa (MAO) (incluyendo medicamentos y productos naturales sin prescripción, ej. Hierba de San Juan) o petidina.

Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de la administración de rasagilina y el inicio del tratamiento con inhibidores de la MAO o petidina. Rasagilina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Precauciones y advertencias:
Deben transcurrir al menos cinco semanas entre la interrupción de la administración de fluoxetina y el inicio del tratamiento con rasagilina. Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de la administración de rasagilina y el inicio del tratamiento con fluoxetina o fluvoxamina. En pacientes tratados con agonistas de la dopamina o con tratamientos dopaminérgicos se pueden producir trastornos del control de los impulsos (TCI). Se han recibido también comunicaciones similares de TCI con rasagilina después de la comercialización.

Se debe controlar regularmente la aparición de trastornos del control de los impulsos en los pacientes. Se debe informar a los pacientes y a sus cuidadores de los síntomas conductuales de los trastornos del control de los impulsos que se observaron en pacientes tratados con rasagilina, entre ellos casos de compulsión, pensamientos obsesivos, ludomanía, aumento de la libido, hipersexualidad, comportamiento impulsivo y gastos o compras compulsivos.

Reacciones adversas:
Como la rasagilina potencia los efectos de la levodopa, los efectos adversos de la levodopa pueden verse incrementados y se puede exacerbar una discinesia preexistente. La reducción de la dosis de levodopa puede mejorar este efecto adverso. Se han notificado efectos hipotensores cuando se toma rasagilina de forma concomitante con levodopa. Los pacientes con enfermedad de Parkinson son especialmente vulnerables a los efectos adversos de la hipotensión debido a los problemas de marcha existentes.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

No se recomienda el empleo concomitante de rasagilina y dextrometorfano o simpaticomiméticos, como los que se encuentran en los descongestionantes nasales y orales o los medicamentos anticatarrales que contienen efedrina o pseudoefedrina. Durante el programa de desarrollo clínico, la aparición de casos de melanoma dio lugar a la consideración de una posible asociación con rasagilina. Los datos recogidos indican que la enfermedad de Parkinson, y no un fármaco en particular, está asociada con un riesgo elevado de cáncer de piel (no exclusivamente melanoma). Cualquier lesión cutánea sospechosa debería ser evaluada por un especialista. Debe tenerse una precaución especial al iniciar el tratamiento con rasagilina en pacientes con insuficiencia hepática leve. El uso de rasagilina debe evitarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada. En caso de que los pacientes progresen de insuficiencia hepática leve a moderada, la rasagilina debe interrumpir.

Interacciones:
Existen un número de interacciones conocidas entre inhibidores no selectivos de la MAO y otros medicamentos.

No debe administrarse rasagilina junto con otros inhibidores de la MAO, (incluyendo medicamentos y productos naturales sin prescripción, ej. Hierba de San Juan) ya que puede suponer un riesgo de inhibición de la MAO no-selectiva que puede provocar crisis de hipertensión.

Se han notificado reacciones adversas graves con el empleo concomitante de petidina e inhibidores de la MAO, incluyendo cualquier inhibidor de la MAO-B selectivo. Está contraindicada la administración concomitante de rasagilina y petidina.

Con los inhibidores de la MAO, se han notificado interacciones medicamentosas con el empleo concomitante de medicamentos simpáticomiméticos. Por tanto, en vista de la actividad inhibidora MAO de la rasagilina, no se recomienda la administración concomitante de rasagilina y simpáticomiméticos, como los que se encuentran en los descongestionantes nasales y orales o los medicamentos anticatarrales que contienen efedrina o pseudoefedrina.

Existen informes de interacciones medicamentosas con el empleo concomitante de dextrometorfano e inhibidores de la MAO no selectivos. Por ello, y teniendo en cuenta la actividad inhibidora de la MAO de la rasagilina, se desaconseja la administración concomitante de rasagilina y dextrometorfano

Debe evitarse el uso concomitante de rasagilina y floxetina o fluvoxamina. Para el uso concomitante de rasagilina con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)/ inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) en ensayos clínicos.

Se han notificado reacciones adversas graves con el uso concomitante de ISRS, IRSN, antidepresivos tricíclicos, tetracíclicos e inhibidores de la MAO. Por ello, dada la actividad inhibidora de la MAO de la rasagilina, debe tenerse precaución al administrar antidepresivos.

En pacientes con enfermedad de Parkinson en tratamiento crónico con levodopa como terapia coadyuvante, no se observó ningún efecto clínicamente significativo del tratamiento con levodopa sobre el aclaramiento de rasagilina.

Estudios del metabolismo in vitro indicaron que la isoenzima del citocromo P450 1A2 (CYP1A2) es la principal enzima responsable del metabolismo de la rasagilina. La administración conjunta de rasagilina y ciprofloxacino (un inhibidor de la CYP1A2) elevó la AUC de rasagilina a un 83 %. La administración conjunta de rasagilina y teofilina (un sustrato de la CYP1A2) no afectó a la farmacocinética de ninguno de los productos. Por tanto, los

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

potentes inhibidores de la CYP1A2 pueden alterar las concentraciones plasmáticas de rasagilina, por lo que deben administrarse con precaución.

Existe el riesgo que los niveles plasmáticos de rasagilina en pacientes fumadores puedan estar disminuidos, debido a la inducción de la enzima metabolizadora CYP1A2.

Estudios in vitro demostraron que rasagilina a una concentración de 1 µg/ml (equivalente a un nivel que es 160 veces la Cmax promedio 5,9-8,5 ng/ml en pacientes con enfermedad de Parkinson después de dosis multiples de 1 mg de rasagilina), no inhibió las isoenzimas del citocromo P450, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 y CYP4A. Estos resultados indican que no es probable que concentraciones terapéuticas de rasagilina provoquen interacciones clínicamente significativas con sustratos de estas enzimas.

La administración concomitante de rasagilina y entacapona aumentó el aclaramiento oral de rasagilina en un 28 %.

Interacción tiramina/rasagilina: los resultados de cinco estudios de restricción de tiramina (en voluntarios y pacientes con EP) junto con los resultados de la monitorización domiciliaria de la presión arterial postprandial (de 464 pacientes tratados con 0,5 o 1 mg/día de rasagilina o placebo como terapia coadyuvante a levodopa durante seis meses sin restricciones de tiramina) y el hecho de que no se notificara una interacción tiramina/rasagilina en estudios clínicos realizados sin restricciones de tiramina, indican que el uso de rasagilina es seguro sin restricciones de tiramina en la dieta.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:
Rasagilina se administra por vía oral, a una dosis de 1 mg una vez al día, con o sin levodopa. Puede tomarse con o sin alimentos.

Pacientes de edad avanzada: No es necesario cambiar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica: Rasagilina Rasavitae no está recomendado para el uso en niños y adolescentes debido a la falta de datos de seguridad y eficacia.

Pacientes con insuficiencia hepática: El uso de rasagilina está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. El uso de rasagilina debe evitarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Hay que tener una precaución especial al iniciar un tratamiento con rasagilina en pacientes con insuficiencia hepática leve. En caso de que los pacientes progresen de insuficiencia hepática leve a moderada, la rasagilina debe interrumpirse.

Pacientes con insuficiencia renal: No es necesario cambiar la dosis en la insuficiencia renal.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que en cuanto al estudio de bioequivalencia, el interesado debe:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

1. **Allegar la información del estudio farmacocinético en: Formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE), Código: ASS-RSA-FM079.**
2. **Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encontraba certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.**
3. **Considerando que el estudio fue realizado en el año 2007, el interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco. Adicionalmente allegar certificación de la formula cualicuantitativa del producto test con la cual se desarrolló el estudio de Bioequivalencia, teniendo en cuenta que no es claro el tipo de sal de Rasagilina empleada (Hemitartrato, Tartrato o Mesilato); a pesar de que en el folio 2330 se informa que el solicitante ha desarrollado una alternativa genérica de Azilect 1 mg Tabletas con la sal hemitartrato.**
4. **De acuerdo con lo indicado en el formato de presentación de información respecto a la comercialización del producto Rasagilina 1 mg Tabletas, allegar CVL o CPP proveniente de autoridades regulatorias de los países en los cuales se comercializa el producto Rasagilina.**
5. **Aclarar si el producto de referencia empleado en el estudio corresponde a la sal Rasagilina Mesilato o Rasagilina Tartrato. Lo anterior es debido a que el certificado de análisis del producto de referencia allegado en el folio 462 corresponde a la sal Rasagilina Tartrato y la ficha técnica que allega corresponde a la sal Rasagilina Mesilato según reposa en los folios 470-479. Así mismo si el producto de referencia corresponde a la sal Tartrato, sírvase allegar ficha técnica del producto innovador (AZILECT) para la sal Rasagilina Tartrato.**
6. **Allegar póliza del estudio.**

3.1.4. Evaluación farmacológica de nueva asociación

3.1.4.1. 17 BETA ESTRADIOL 1MG + DIENOGEST 2MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20155509
Radicado : 20181253812 / 20191107565
Fecha : 07/06/2019
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:
Cada tableta contiene 1mg de 17 Beta Estradiol + 2mg de Dienogest

Forma farmacéutica:
Tableta Recubierta

Indicaciones:
Anticonceptivo oral hormonal combinado, con propiedades antiandrogénicas, útil en el tratamiento de los síntomas de androgenización como acné, hirsutismo y seborrea.

Contraindicaciones:
- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes
- Embarazo
- Lactancia
- Antecedentes de episodios tromboembólicos arteriales o venosos o de un accidente cerebrovascular
- Enfermedades cardiacas

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales
- Diabetes mellitus con compromiso vascular
- Presencia o antecedentes de pancreatitis si se asocia con hipertrigliceridemia importante
- Enfermedad hepática severa
- Insuficiencia renal severa o aguda
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos)
- Hemorragia vaginal sin diagnosticar
- Neoplasias conocidas o sospechadas dependientes de esteroides sexuales

Precauciones y advertencias:

- Antes de iniciar el tratamiento debe realizar un reconocimiento médico general y una minuciosa exploración ginecológica.
- Llevar a cabo una anamnesis familiar y se descartar los trastornos del sistema de coagulación cuando se presentan en los familiares, durante la juventud o enfermedades tromboembólicas.
- Las mujeres que padecen de hipertensión, diabetes, infecciones, otosclerosis, esclerosis múltiple, epilepsia, porfiria, tetania o corea menor, así como las mujeres con antecedentes de flebitis o tendencia a diabetes deben estar bajo vigilancia médica.
- Se debe descartar una enfermedad hepática importante antes de iniciar tratamiento anticonceptivo.
- Existen estudios que han sugerido un ligero aumento en enfermedades de vesícula biliar.
- Mujeres con antecedente de colestasis o ictericia en el embarazo, tienen un riesgo mayor de colestasis asociada al consumo de una combinación hormonal.
- Las pacientes con diabetes y prediabetes deben ser monitoreadas de cerca, pues los ACO podrían alterar la tolerancia a la glucosa.
- Se recomienda que la paciente en tratamiento con anticonceptivos hormonales orales combinados no curse con una dislipidemia no controlada.
- Si una mujer desarrolla cefalea recurrente, persistente o severa, evaluar la causa y descontinuar los anticonceptivos.
- Ocasionalmente, se puede producir cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma durante el embarazo. Las mujeres con tendencia al cloasma deberán evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras estén tomando el medicamento.
- Pueden producirse folículos ováricos persistentes (muchas veces llamados quistes ováricos funcionales). La mayoría de estos folículos son asintomáticos, aunque algunos pueden acompañarse de dolor pélvico.
- Por lo general, el dienogest no parece afectar la presión arterial de las mujeres normotensas. Sin embargo, si durante el uso del medicamento, se produce una hipertensión clínicamente significativa y sostenida, es aconsejable retirar este medicamento y tratar la hipertensión.
- La evidencia científica disponible no ha demostrado que el consumo de combinaciones de valerato de estradiol y dienogest alteren la resistencia periférica a la insulina. Sin embargo, se recomienda que las pacientes diabéticas que se hallen en tratamiento con la combinación, tengan un seguimiento estricto por parte de su médico tratante.

Reacciones adversas:

- Frecuentes: Cefalea, dolor abdominal, náuseas, acné, amenorrea, molestia en las mamas, dismenorrea, sangrado intermenstrual (metrorragia).
- Otras: variaciones en el peso, modificaciones de la libido, estados depresivo.
- En mujeres predispuestas, tratamientos prolongados a veces pueden causar cloasma, que se hace más marcado al tomar baños de sol; por ello se recomienda evitar la exposición prolongada a los rayos solares.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Interacciones:
El consumo concomitante de fenitoína, fenobarbital, primidona, carbamazepina y la hierba de San Juan induce las enzimas hepáticas, por lo cual puede aumentar la depuración de las hormonas que componen este contraceptivo.

El uso concomitante de rifampicina, ketoconazol y/o eritromicina afecta el comportamiento farmacocinético de los principios activos aquí propuestos.

Los inhibidores de la proteasa del VIH con potencial inductor de las enzimas hepáticas como ritonavir, nelfinavir o inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos como nevirapina o efavirenz, pueden alterar el metabolismo hepático y por ende el comportamiento farmacológico de la combinación 17 beta estradiol + Dienogest.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:
Administración y Posología:
La pauta de administración de 17 Beta Estradiol 1 mg + Dienogest 2 mg vía oral es una tableta al día, preferiblemente a la misma hora, en el orden que se indique en el envase. Se tomará 1 tableta el primer día del ciclo y así durante 28 días consecutivos; cada envase posterior se debe iniciar inmediatamente se acabe el ciclo previo.

Se debe ingerir la tableta entera, no se debe masticar.

La eficacia del anticonceptivo puede disminuir en caso de olvido de tabletas, o de vómitos y/o diarrea (si se producen en las 3-4 horas siguientes a la toma de la tableta). En caso de olvido de una dosis, se deberá tomar dentro de las próximas 24 horas respecto a la hora en la que se debió haber consumido, lo más pronto posible.

La combinación de 17 Beta Estradiol 1 mg + Dienogest 2 mg, tratamiento oral, debe conservarse en un contenedor perfectamente cerrado, en un lugar seco y a temperatura ambiente hasta 25-30° C.

Mantener fuera del alcance de los niños; si es ingerido, contacte inmediatamente con su médico.

Grupo etario: Mujeres en edad fértil

Condición de venta:
Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2019004306, emitido mediante Acta No. 06 de 2019 SEM numeral 3.1.4.2, allegando estudios con la asociación y concentraciones propuestas para la indicación solicitada, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181253812

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado no dió respueta satisfactoria al concepto del Acta No. 06 de 2019 SEM, numeral 3.1.4.2, dado que no allegó estudios en la asociación propuesta con las concentraciones propuestas: 17

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Beta Estradiol 1 mg + Dienogest 2 mg (tabletas) en la indicación de anticoncepción (monofásica) según su solicitud, por tanto, la Sala recomienda negar la evaluación farmacológica del producto.

La Sala le recuerda al interesado que, si bien esos principios activos se encuentran en normas, sus concentraciones, al menos en el caso del 17 Beta Estradiol son diferentes, razón por la cual, por analogía no es posible recomendar esa indicación mientras no se soporte en estudios clínicos.

3.1.4.2. RIFANIL-INH® TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20170720
Radicado : 20191196089
Fecha : 07/10/2019
Interesado : Vesalius Pharma S.A.S.

Composición:
- Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Rifapentina + 150 mg de Isoniazida
- Cada tableta recubierta contiene 300 mg de Rifapentina + 300 mg de Isoniazida

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

Rifapentina está indicado en combinación con isoniazida, para la profilaxis en pacientes con tuberculosis latente

Contraindicaciones:
Rifapentina e Isoniazida están contraindicados en pacientes con hipersensibilidad conocida a las rifamicinas, isoniazida o a cualquiera de los componentes de la formulación. La Isoniazida está contraindicada en pacientes con antecedentes de desarrollar reacciones de hipersensibilidad graves a otros medicamentos, incluyendo la hepatitis inducida por fármacos, así como lesión hepática asociada, reacciones adversas graves a la isoniazida como fiebre, escalofríos, artritis y en la enfermedad hepática aguda de cualquier etiología.

Precauciones y advertencias:
Rifapentina debe ser administrada con especial precaución a pacientes diagnosticados con el virus de la inmunodeficiencia humana, debido a las potenciales interacciones con los inhibidores de proteasa. Evitar su uso en pacientes con porfiria. Se puede presentar un aumento en el riesgo a desarrollar resistencia a las rifamicinas con regímenes de dosificación muy intermitentes. Rifapentina es teratogénico en animales. Vigilar los signos y síntomas de daño hepático y de reacciones de hipersensibilidad, y de ser necesario suspender el medicamento. Los fluidos corporales pueden cambiar a una coloración rojo-naranja, pudiendo decolorar lentes de contacto y prótesis dentales. Puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales, por tanto se recomienda cambiar ó complementar con otro método de anticoncepción disponible.

La Isoniazida puede producir reacciones adversas, tales como:

- Gastrointestinales: Pancreatitis
- Hipersensibilidad: Necrólisis epidérmica tóxica y reacción por fármacos con síndrome de eosinofilia (DRESS).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Si se presenta alguna de estas reacciones adversas se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con isoniazida.

Reacciones adversas:
Las reacciones adversas más frecuentes con rifapentina son: hiperuricemia, hepatotoxicidad, hipersensibilidad, decoloración de fluidos corporales, diarrea asociada a Clostridium difficile, porfiria, anemia, linfopenia, neutropenia, artralgia, conjuntivitis, cefalea, vómitos, náuseas, erupción cutánea, prurito, anorexia, linfadenopatía.

A los pacientes se les debe instruir a que reporten inmediatamente signos o síntomas consistentes con daño hepático u otros efectos adversos. En estos se incluyen cualquiera de los siguientes: anorexia sin explicación, náuseas, vómito, orina oscura, ictericia, erupciones, parestesias persistentes de manos y pies, fatiga persistente, debilidad con una duración mayor a 3 días y/o sensibilidad abdominal, especialmente en el cuadrante superior derecho. Si se presentan estos síntomas o si se detectan signos que sugieran daño hepático, se debe discontinuar la Isoniazida con prontitud, dado que se ha reportado que el uso continuo del medicamento en estos casos causa una forma de daño hepático más grave.
Los grupos de pacientes especialmente en riesgo de desarrollar hepatitis incluyen:

- Edad > 35 años.
- Consumidores diarios de alcohol (a los pacientes se les debe recomendar de manera enfática restringir el consumo de bebidas alcohólicas).
- Pacientes con enfermedad hepática crónica activa.
- Usuarios de drogas inyectables.

Los incrementos en las evaluaciones de la función hepática son comunes durante la terapia con tabletas de Isoniazida. Estos efectos en las evaluaciones de la función hepática, por lo usual, son de leves a moderados y es bastante común que se normalicen espontáneamente dentro de un lapso de 3 meses, incluso en la presencia de la terapia continuada. Si las anomalías de la función hepática superan de 3 a 5 veces el límite superior de lo normal, se debería ponderar seriamente la discontinuación de las tabletas de Isoniazida.

La neuropatía periférica es el efecto tóxico más común de la Isoniazida. La frecuencia depende de la dosis y de las condiciones que predisponen como desnutrición, deterioro de la función renal, alcoholismo o diabetes. La administración concomitante de piridoxina, en gran parte, reduce el riesgo de desarrollar neuropatía. Por lo tanto, la piridoxina debería ser coadministrada en dosis de rutina de 10 mg por día.

Interacciones:
La rifapentina es un inductor del citocromo P450 y por tanto puede aumentar el metabolismo de ciertos fármacos administrados concomitantemente (tales como inhibidores de proteasa o ciertos inhibidores de transcriptasa inversa) los cuales se metabolizan por esta enzima. Puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Cuando se administra concomitantemente con dosis fijas de antirretrovirales en pacientes infectados con VIH, no se observan cambios clínicamente significativos en los recuentos de células CD4 o carga viral. Con el uso de Rifapentina, se puede requerir un aumento en la dosis de metadona.

La administración de Isoniazida junto a fenitoína puede dar lugar a aumento de los niveles plasmáticos de este último fármaco por inhibición de su metabolismo.

Se reajustará, en caso necesario, la dosis de fenitoína, para evitar que se alcancen niveles tóxicos.

- Medicamentos utilizados para tratar las convulsiones como carbamazepina.
- Medicamentos para el tratamiento del alcoholismo crónico como disulfiram.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

- Ciertos medicamentos llamados antiácidos, tales como sales de aluminio e hidróxido.
- Medicamentos usados en anestesia, especialmente anestésicos volátiles halogenados.
- Medicamentos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis como pirazinamida y rifampicina.
- Medicamentos que impiden la coagulación de la sangre, especialmente los derivados de la cumarina o de la indandiona.
- Medicamentos glucocorticoides (prednisolona) y ketoconazol.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:
RIFANIL-INH® Tabletas Recubiertas se administra en una sola dosis semanal durante 12 semanas en base al peso corporal del paciente.

Rifapentina: Adultos y niños dosis promedio de 10-20 mg/Kg.
Isoniazida: Adultos y niños dosis promedio de 15 mg/kg.

La dosis máxima de Rifapentina e Isoniazida es de 900 mg.

Rango de Peso	**Dosis Rifapentina**	**Dosis Isoniazida**	**Número de tabletas de RIFANIL-INH® 150 mg + 150 mg**	**Número de tabletas de RIFANIL-INH® 300 mg + 300 mg**
10,0 - 18,0 Kg	150 mg	150 mg	1	-
18,1 - 26,0 Kg	300 mg	300 mg	2	1
26,1 - 35,0 Kg	450 mg	450 mg	3	-
35,1 - 45,0 Kg	600 mg	600 mg	4	2
45,1 - 51,0 Kg	750 mg	750 mg	5	-
>51,1 Kg	900 mg	900 mg	6	3

Debe tenerse en cuenta los lineamientos nacionales de la Dirección Promoción y Prevención – Ministerio de Salud y Protección Social para el manejo de la Tuberculosis.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar la posología propuesta dado que no coincide con lo aprobado en el concepto del Acta No. 01 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.2., ni con la bibliografía allegada por el interesado y la información disponible en agencias de referencia.

3.1.4.3. RINAID® AZ

Expediente : 20171036
Radicado : 20191200413
Fecha : 11/10/2019

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Interesado : Tecnoquimicas S.A.

Composición:
Cada 100 g de la Suspensión contiene 0,05 g de Furoato de Mometasona + 0,140 g de Azelastina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Suspensión

Indicaciones:
Tratamiento de los síntomas asociados con la rinitis alérgica intermitente y persistente en adultos y niños mayores de 2 años.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad al Furoato de Mometasona, a la Azelastina o a cualquier componente de la formulación. Infección nasal no tratada o cirugía nasal reciente

Precauciones y advertencias:
El Furoato de Mometasona en forma de spray nasal, no se recomienda en pacientes que cursen con infecciones severas localizadas en las vías aéreas superiores. Se pueden presentar infecciones por Candida albicans a nivel oral, nasal o de la faringe, en estos casos se debe interrumpir el tratamiento. En algunos casos la inmunosupresión puede dar lugar a una mayor susceptibilidad a una infección grave y a enfermedades transmisibles (por ejemplo, varicela y sarampión). Se debe evitar el uso en pacientes con tuberculosis activa o latente o con infecciones no tratadas, ya que aumenta el riesgo de empeoramiento de la infección. Se debe aconsejar al paciente que si observa signos o síntomas de infección severa como fiebre, dolor facial o dental severo persistente, unilateral, edema orbitario o periorbitario o si los síntomas empeoran después de haber mejorado inicialmente debe consultar inmediatamente a su médico. En los estudios clínicos raramente se ha reportado perforación del tabique nasal, los pacientes que lleven un tratamiento prolongado con Furoato de Mometasona en forma de spray nasal, deben ser valorados periódicamente en busca de cambios en la mucosa nasal. También se conocen casos en los cuales la cicatrización por úlceras nasales, cirugía nasal o traumatismo nasal reciente se dificulta, por lo cual no se recomienda su utilización en este grupo de pacientes. Durante la terapia prolongada con corticosteroides intranasales, han sido reportados casos de aumento de la presión intraocular y cataratas. A los pacientes que cambien de una terapia costicoide sistémica a una terapia tópica con Furoato de Mometasona en spray nasal, se les debe advertir ante la posible aparición de síntomas asociados a la suspensión de corticosteroides sistémicos, como pueden ser artralgias, mialgias, depresión y/o astenia. Puede ocurrir supresión adrenal o hipercortisolismo, el riesgo aumenta con dosis más altas de las recomendadas por períodos prolongados. En pacientes con susceptibilidad conocida a la supresión suprarrenal con corticoides, no se recomienda el uso de Furoato de Mometasona en periodos postquirúrgicos y en momentos de estrés. Se han presentado reacciones de hipersensibilidad, en estos casos se recomienda la suspensión del tratamiento. Evitar desarrollar actividades peligrosas que requieran alerta mental completa, como conducir o manejar maquinaria. Evitar el consumo de alcohol u otro depresor del sistema nervioso central porque puede producirse una mayor disminución de la alerta y las capacidades sensoriales

Reacciones adversas:
Asociados y reportados con el uso de antihistamínicos (Azelastina corhidrato): Puede generar depresión del SNC y así alterar las habilidades físicas o mentales, los pacientes deben ser advertidos de no realizar tareas que requieran estado de alerta (como operar maquinaria o conducir).

Por su contenido glucocorticoide (Furoato de Mometasona): Supresión adrenal: Al exceder la dosis recomendada o en individuos muy sensibles, puede causar hipercortisolismo o

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

supresión del eje hipotálamo hipófisis adrenal (HPA). Aunque estos casos son raros, la supresión del eje HPA puede derivar en crisis adrenal. Así mismo, la suspensión debe hacerse gradual y cuidadosamente. Existe reporte de casos de muerte en pacientes asmáticos durante y después de su migración de un esteroide sistémico a uno inhalado dada la insuficiencia adrenal. Cicatrización de heridas retardada: No usar corticosteroides nasales en pacientes con úlceras septales nasales recientes, cirugía nasal o trauma nasal hasta que no haya curación de heridas. Reacciones de hipersensibilidad: Se han reportado reacciones de hipersensibilidad como rash, prurito, angioedema y sibilancias, de presentarse, debe suspenderse el uso del producto. Inmunosupresión: El uso prolongado de corticosteroides puede aumentar la incidencia de infecciones secundarias, enmascarar infecciones agudas (incluyendo las causadas por hongos), prolongar o exacerbar infecciones virales o limitar la respuesta a vacunas. Efectos nasales locales: Existe reporte de perforación de septo nasal, epistaxis, irritación e infección nasal y/o de faringe. La terapia debe ser suspendida si hay indicios de infección. Enfermedad Ocular: Se ha reportado glaucoma, cataratas y aumento de la presión ocular con el uso de corticosteroides nasales inhalados. Debe considerarse exámen ocular de rutina en pacientes con cambios visuales reportados.

Interacciones:
El Furoato de Mometasona se metaboliza principalmente a través del citocromo P-450/3A4, por tanto, es de esperarse que inhibidores de esta enzima, como el Ketoconazol, aumenten las concentraciones plasmáticas del Furoato de Mometasona

Vía de administración: Tópica nasal.

Dosificación y Grupo etario:
Intranasal: Un spray (140 mcg Azelastina / 50 mcg Mometasona) en cada fosa nasal dos veces al día

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar los estudios que soportan la asociación en las concentraciones propuestas, toda vez que lo allegado corresponde a estudios para la asociación azelastina con fluticasona y adicionalmente presenta otro documento en idioma ruso, que no permite evaluar la utilidad del medicamento en la indicación propuesta.

3.1.4.4. MATERNA® G-BALANCE

Expediente : 20171033
Radicado : 20191200369
Fecha : 11/10/2019
Interesado : Nestle de Colombia S.A.

Composición:
Cada 100 g de polvo contiene Inositol 78,39 g + Maltodextrina 10,36 g + Xilitol en polvo 8,97 g + Lactobacillus rhamnosus 1,6581 g + Bifidubacterium lactis 0,41 g

Forma farmacéutica:
Polvo para disolver a solución oral

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Indicaciones:
MATERNA® G- Balance:

Reduce la incidencia de GDM y mantiene los niveles saludables de glucosa en sangre en mujeres embarazadas con riesgo de desarrollar DMG (diabetes mellitus gestacional).

Contribuye al control de la glucemia basal y la respuesta de glucemia en Mujeres embarazadas con sobrepeso / obesidad o con antecedentes familiares de diabetes.

G-Balance puede ser administrado antes, durante y después del embarazo.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

Precauciones y advertencias:
Conocida hipersensibilidad. No exceder la dosis diaria recomendada
Consumo excesivo puede causar efectos laxativos.

Reacciones adversas:

Siguiendo la recomendación de dosificación ninguna conocida

Interacciones:Ninguna

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:
Dosificación: tomar 2 sobres al día. Tomar un sobre por la mañana y uno por la noche. Puede ser vaciado directamente sobre la boca o diluido en un vaso de agua natural a temperatura ambiente.

Grupo etario: mujeres embarazadas y lactantes

Condición de venta: Venta Libre

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191200369

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos de adecuada calidad metodológica con la asociación propuesta en las indicaciones solicitadas en los que se evalúen desenlaces de relevancia.

3.1.4.5. CLORHIDRATO DE OLOPATADINA + FUROATO DE MOMETASONA

Expediente : 20161335
Radicado : 20191065841 / 20191191313
Fecha : 30/09/2019
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano S.A.S

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Composición: Cada presentación contiene 665 mcg de Clorhidrato de Olopatadina + 25 mcg de Furoato de Mometasona

Forma farmacéutica: Solución nasal

Indicaciones:
Rinitis Alérgica

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad a los componentes incluidos en la fórmula de este producto.
No se debe usar en caso de infección localizada no tratada que afecte a la mucosa nasal, tales como herpes simple. Dado el efecto inhibitorio que los corticosteroides ejercen sobre la cicatrización de las heridas, los pacientes que hayan sido sometidos recientemente a cirugía nasal o que hayan sufrido un traumatismo nasal no deben utilizar corticosteroides por vía nasal hasta que no se haya producido la cicatrización.

Precauciones y advertencias:
En el caso de Furoato de Mometasona, no debe ser usado en presencia de una infección localizada y sin tratamiento que comprometa la mucosa nasal. Debido al efecto inhibitorio de los corticoides sobre la cicatrización de las heridas, los pacientes que han sido sometidos a cirugía nasal reciente o han presentado un trauma nasal, no deben usar corticosteroides nasales hasta que se presente la cicatrización. Después de 12 meses de tratamiento con, no se ha observado evidencia de atrofia de la mucosa nasal; adicionalmente, el Furoato de Mometasona tiende a revertir la mucosa nasal alterada hacia un fenotipo histológico normal. Pacientes que usan Furoato de Mometasona Spray Nasal durante varios meses o mayor tiempo, se deben examinar en busca de posibles cambios de la mucosa nasal. Si se desarrolla una infección micótica localizada en la nariz o faringe, se debe suspender el tratamiento con Furoato de Mometasona Spray Nasal y se debe instaurar un tratamiento apropiado. La persistencia de la irritación nasofaríngea puede ser una indicación para suspender Furoato de Mometasona Spray Nasal. Furoato de Mometasona Spray Nasal debe usarse con precaución, si se utiliza, en pacientes con infecciones tuberculosas activas o latentes del tracto respiratorio, o en infecciones micóticas, bacterianas, virales sistémicas sin tratamiento o en herpes simple ocular. No existe evidencia de una supresión del eje hipotálamo-hipófisisadrenal (HHA) después del tratamiento prolongado con Furoato de Mometasona Spray Nasal. Sin embargo, los pacientes que se cambian de una terapia de administración a largo plazo con corticosteroides activos sistémicamente a Furoato de Mometasona Spray Nasal necesitan una vigilancia cuidadosa. El retiro de los corticosteroides sistémicos en estos pacientes puede producir una insuficiencia adrenal durante varios meses hasta que se recupere la función del eje HHA. Si estos pacientes presentan signos y síntomas de insuficiencia adrenal, se deben administrar nuevamente los corticosteroides sistémicos y se deben adoptar otras formas de terapia y medidas apropiadas. Después del uso de corticosteroides por vía intranasal, raramente se han reportado casos de perforación del tabique nasal o aumento de la presión intraocular. Si se observan signos o síntomas de infección bacteriana severa (como fiebre, dolor facial/dental severo, persistente, unilateral, edem a orbitario o periorbitario o si los síntomas empeoran después de haber mejorado inicialmente), se debe aconsejar al paciente que consulte inmediatamente a su médico. No ha sido estudiada la eficacia ni la seguridad de Furoato de Mometasona Spray Nasal, en el tratamiento de los síntomas de rinosinusitis en niños y adolescentes menores de 12 años.

El Uso durante el embarazo y el periodo de lactancia: No existen estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas. Al igual que con las otras preparaciones de corticosteroides nasales, sólo se debe usar Furoato de Mometasona Spray Nasal en mujeres embarazadas, madres en periodo de lactancia o mujeres en edad de concebir si los beneficios potenciales justifican los riesgos potenciales para la m adre, el feto o el lactante. Se

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

deben examinar cuidadosamente los recién nacidos de madres que recibieron corticosteroides durante el embarazo en busca de signos de hipoadrenalismo.

Sobredosis: Debido a que la biodisponibilidad sistémica de Furoato de Mometasona Spray Nasal es menor a 0,1% (con una sensibilidad de valoración de límite inferior 0,25 pg/mL), es improbable que ocurra una sobredosis que necesite cualquier terapia más que la observación, seguido de la iniciación de una dosis de prescripción apropiada.

Para el caso de la Olopatadina, evitar involucrarse en ocupaciones peligrosas que requieran alerta mental completa y la coordinación, como conducir o manejar maquinaria. En un estudio clínico en el cual se comparó olopatadina spray nasal 0,4 %, y olopatadina spray nasal 0,6 % y placebo, la incidencia de somnolencia se presentó en un 0,5 % para ambas concentraciones de olopatadina y 0,0 % para el placebo. En ensayos clínicos, se ha descrito la aparición de somnolencia en algunos pacientes que tomaron olopatadina spray nasal. Los Pacientes deben ser advertidos de no participar en actividades Peligrosas que requieran alerta mental completa y la coordinación motora, como conducir o manejar maquinaria después de la Administración de olopatadina spray nasal. Evitar el uso Concomitante de alcohol u otros depresores del sistema nervioso central. El uso simultáneo de olopatadina spray nasal con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central se debe evitar, porque puede producirse reducciones adicionales en el estado de Alerta y el deterioro adicional en el rendimiento del sistema Nervioso central. La ingestión concomitante de alcohol u otros depresores del sistema nervioso central con antagonistas de los Receptores h1 ocasiona un efecto aditivo que entorpece las funciones motoras "aprendidas”

Precauciones: epistaxis, ulceración Nasal y perforación del tabique nasal. Controlar a los pacientes periódicamente para detectar signos de efectos adversos en la Mucosa nasal. Suspender si se producen ulceraciones o Perforaciones. Antes de iniciar el tratamiento con olopatadina Spray, realizar un examen para asegurar que los pacientes estén Libres de enfermedad nasal que no sea rinitis alérgica. Realizar Exámenes periódicamente para detectar signos de efectos adversos en la mucosa nasal y considerar la suspensión de olopatadina spray si los pacientes desarrollan úlceras nasales.

Reacciones adversas:
Faringitis, infección del tracto respiratorio superior; cefalea; epistaxis, ardor, irritación y ulceración nasal; irritación de garganta, cambios en el sentido del gusto tos, boca seca dolor de cabeza, cansancio.

Interacciones:
Evitar con: inhibidores de CYP3A (incluyendo medicamentos que contienen cobicistat).

Las interacciones farmacológicas con los inhibidores de las enzimas hepáticas no se prevén debido a que la olopatadina se elimina predominantemente por excreción renal. Tampoco se esperan interacciones que involucren el citocromo P450 y unión a las proteínas plasmáticas. La olopatadina no inhibe el metabolismo in vitro de sustratos específicos de CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4. Basándose en estos datos, no se esperan interacciones de drogas que implican la inhibición P450. Debido a la modesta unión a proteínas de olopatadina (55%), tampoco se esperan interacciones de drogas a través de desplazamiento de las proteínas plasmáticas.

Vía de administración: Intranasal

Dosificación y Grupo etario:
Mayores de 12 años. 1 vez al día.
Máximo 2 veces al día.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019010527 emitido mediante Acta No. 17 de 2019 numeral 3.1.4.1, allegando información clínica que soporte el uso del producto de la referencia en rinitis alérgica en sus formas mixtas y perennes y estudios con mayor tiempo de duración, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.4.6. EUTEBROL DUO

Expediente : 20158876
Radicado : 20191031682
Fecha : 22/02/2019
Interesado : Tecnofarma Colombia SAS

Composición:
Cada cápsula contiene 14 mg de Memantina Clorhidrato + 28 mg de Donepezilo Clorhidrato

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación prolongada

Indicaciones:
Tratamiento de la demencia tipo Alzheimer moderada a grave, en pacientes en tratamiento ya estabilizados.

Contraindicaciones:
Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a: clorhidrato de memantina, clorhidrato de donepezilo, derivados de piperidina o cualquiera de los excipientes utilizados en la formulación.

Precauciones y advertencias:
Precauciones:
Embarazo:
No hay estudios adecuados y/o bien controlados con clorhidrato de memantina y clorhidrato de donepezilo solos o en combinación en mujeres embarazadas. EUTEBROL DUO debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial sobre la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia:
No existen datos sobre la presencia de memantina, donepezilo o sus metabolitos en la leche materna. Tampoco hay datos sobre sus posibles efectos sobre el lactante amamantado, ni en la producción de leche.

La indicación de EUTEBROL DUO debe basarse en los beneficios para la salud materna y los posibles riesgos en el desarrollo y la salud del lactante.

Uso pediátrico:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

No se ha establecido la seguridad y eficacia de EUTEBROL DUO en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico:
La mayoría de las personas con enfermedad de Alzheimer son mayores de 65 años. Los datos de seguridad relacionados al uso de EUTEBROL DUO descriptos en reacciones adversas, se obtuvieron de estos pacientes. No hubo diferencias clínicamente significativas en la mayoría de los eventos adversos reportados en pacientes ≥65 años y <65 años.

Insuficiencia renal:
Se recomienda una reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Insuficiencia hepática:
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. EUTEBROL DUO no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Advertencias:
Anestesia:
El clorhidrato de donepezilo, como un inhibidor de la colinesterasa, es probable que exacerbe la relajación muscular de tipo succinilcolina durante la anestesia.

Afecciones cardiovasculares:

Debido a su acción farmacológica, los inhibidores de la colinesterasa pueden tener efectos vagotónicos sobre los nodos sinusal y auriculoventricular. Este efecto puede manifestarse como bradicardia o bloqueo cardíaco en pacientes con y sin alteraciones subyacentes conocidas de la conducción cardíaca. Se informaron episodios de síncope asociados al uso de clorhidrato de donepezilo.

Úlcera péptica y hemorragia digestiva:
A través de su acción principal, se puede esperar que los inhibidores de la colinesterasa incrementen la secreción de ácido gástrico debido al aumento de la actividad colinérgica. En estudios clínicos no se demostró un aumento en la incidencia ya sea de úlcera péptica o bien de hemorragia gastrointestinal. Los pacientes tratados con EUTEBROL DUO deben someterse a un seguimiento estrecho para detectar síntomas de sangrado gastrointestinal activo u oculto, especialmente los que están en mayor riesgo de desarrollar úlceras, por ejemplo, los que tienen antecedentes de enfermedad ulcerosa o los que reciben medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE) en forma concomitante.

Náuseas y vómitos:
Se ha demostrado que, cuando se inicia, como una consecuencia previsible de sus propiedades farmacológicas, el clorhidrato de donepezilo produce diarrea, náuseas y vómitos. Aunque en la mayoría de los casos, estos efectos fueron leves y transitorios, a veces de una a tres semanas, y se resolvieron durante el uso continuado de clorhidrato de donepezilo, los pacientes deben someterse a un seguimiento estrecho al inicio del tratamiento.

Afecciones genitourinarias:
Los medicamentos colinomiméticos podrían causar obstrucción en la salida de la vejiga, aunque no se ha observado en los ensayos clínicos con donepezilo.

Las condiciones que elevan el pH de la orina pueden disminuir la eliminación urinaria de memantina dando lugar a un aumento de los niveles plasmáticos de la misma.

Convulsiones:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Se cree que los medicamentos colinomiméticos, que incluyen el clorhidrato de donepezilo, tienen cierto potencial para causar convulsiones generalizadas. Sin embargo, la actividad convulsiva también puede ser una manifestación de la enfermedad de Alzheimer.

Afecciones pulmonares:
Debido a sus acciones colinomiméticas, los inhibidores de la colinesterasa deberán prescribirse con precaución a pacientes con antecedentes de asma o enfermedad pulmonar obstructiva.

Reacciones adversas:

Clorhidrato de Memantina:

Las reacciones adversas más frecuentes con clorhidrato de memantina de liberación prolongada observadas en estudios clínicos en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada a grave fueron: cefalea, diarrea, y mareos.

Otras reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia ≥2% fueron:

Trastornos gastrointestinales:
Diarrea, constipación, dolor abdominal, vómitos.

Infecciones e Infestaciones:
Gripe.

Estudios complementarios:
Aumento de peso.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:
Dolor de espalda.

Trastornos del sistema nervioso:
Cefalea, mareos, somnolencia.

Trastornos psiquiátricos:
Ansiedad, depresión, agresividad.

Trastornos renales y urinarios:
Incontinencia urinaria.

Trastornos Vasculares:
Hipertensión, hipotensión.

Clorhidrato de Donepezilo:

Las reacciones adversas más frecuentes informadas con clorhidrato de donepezilo en estudios clinicos en pacientes con enfermedad de Alzheimer grave fueron diarrea, anorexia, vómitos, náuseas y equimosis. Las reacciones adversas más frecuentes informadas con clorhidrato de donepezilo en los estudios clínicos en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada fueron insomnio, calambres musculares y fatiga.

Otras reacciones adversas en pacientes con enfermedad de Alzheimer severa que ocurrieron con una frecuencia ≥2% y fueron más frecuentes que placebo:

Organismo en su totalidad:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Accidente, infección, cefalea, dolor, dolor de espalda, fiebre, dolor torácico.

Sistema Cardiovascular:
Hipertensión, hemorragia, sincope.

Sistema Digestivo:
Diarrea, vómitos, anorexia, nausea.

Sistema hemático y linfático:
Equimosis.

Sistemas metabólico y nutricional:
Aumento de creatina fosfoquinasa, deshidratación, hiperlipidemia.

Sistema nervioso:

Insomnio, hostilidad, nerviosismo, alucinaciones, somnolencia, mareos, depresión, confusión, labilidad emocional, trastorno de la personalidad.

Piel y anexos:
Eczema.

Sistema urogenital:
Incontinencia urinaria.

Otras reacciones:

Se identificaron las reacciones adversas siguientes durante el uso de clorhidrato de memantina y clorhidrato de donepezilo. Debido a que estas reacciones se informaron voluntariamente para una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Clorhidrato de memantina:

Insuficiencia renal aguda, agranulocitosis, insuficiencia cardiaca congestiva, hepatitis, leucopenia (que incluye neutropenia), pancreatitis, pancitopenia, síndrome de Stevens Johnson, ideación suicida, trombocitopenia y púrpura trombocitopénica trombótica.

Clorhidrato de donepezilo:

Dolor abdominal, agitación, colecistitis, confusión, convulsiones, alucinaciones, bloqueo cardíaco (de todos los tipos), anemia hemolítica, hepatitis, hiponatremia, síndrome neuroléptico maligno, pancreatitis y erupción cutánea.

Interacciones:
Uso de memantina con medicamentos que alcalinizan la orina:

El aclaramiento de memantina se redujo en aproximadamente un 80% bajo condiciones de orina alcalina a pH 8. Por lo tanto, alteraciones de pH de la orina hacia la condición alcalina pueden conducir a una acumulación del fármaco con un posible aumento de las reacciones adversas. El pH de la orina se ve alterado por la dieta, los fármacos (por ejemplo, inhibidores de la anhidrasa carbónica, bicarbonato de sodio) y el estado clínico del paciente (por ejemplo, acidosis tubular renal o infecciones graves del tracto urinario). Por lo tanto, memantina se debe utilizar con precaución bajo estas condiciones.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Uso de memantina con otros antagonistas de N-metil-D-aspartato (NMDA):

El uso combinado de clorhidrato de memantina con otros antagonistas de NMDA (amantadina, ketamina y dextrometorfano) no se ha evaluado de forma sistemática y su uso debe enfocarse con cautela.

Uso de memantina con inhibidores de la colinesterasa:

La administración concomitante de memantina con el clorhidrato de donepezilo (inhibidor de la acetilcolinesterasa) no afectó la farmacocinética de memantina ni donepezilo. Además, la memantina no afectó la inhibición de la aceticolinesterasa por donepezilo.

Efecto de la memantina en el metabolismo de otros fármacos:

Los estudios in vitro realizados con sustratos marcadores de enzimas CYP450 (CYP1A2, -2A6, -2C9, -2D6, -2E1, -3A4) mostraron una inhibición mínima de estas enzimas por la memantina. Además, los estudios in vitro indican que en concentraciones superiores a las asociadas con la eficacia, la memantina no induce las isoenzimas CYP1A2, -2C9, -2E1 y -3A4/5 del citocromo P450. No se esperan interacciones farmacocinéticas con fármacos metabolizados por estas enzimas.

Memantina no afectó a la farmacocinética del bupropión como sustrato de CYP2B6 o de su metabolito hidroxibupropión. Por otra parte, la memantina no afectó a la farmacocinética o la farmacodinamia de la warfarina según la evaluación de la RIN de protrombina.

Efecto de otros fármacos sobre memantina:

Memantina se elimina principalmente por vía renal y no se espera que los fármacos que son sustratos y/o inhibidores del sistema CYP450 puedan alterar la farmacocinética de memantina. Una sola dosis de bupropión no afectó a la farmacocinética de memantina en estado estable.

Drogas eliminadas vía renal:

Debido a que la memantina se elimina en parte por la secreción tubular, la coadministración de fármacos que utilizan el mismo sistema catiónico renal, incluyendo hidroclorotiazida (HCTZ), triamtireno (TA), la metformina, cimetidina, ranitidina, quinidina, y la nicotina, potencialmente podría resultar en niveles plasmáticos alterados de ambos agentes.

Además, la coadministración de clorhidrato de memantina con el fármaco antidiabético glibenclamida + metformina clorhidrato, no afectó la farmacocinética de memantina, metformina y glibenclamida. Además, la memantina no modificó el efecto hipoglucemiente en suero de estos fármacos, lo que indica la ausencia de una interacción farmacodinámica.

Drogas altamente unidas a proteínas plasmáticas:

Debido a que la unión a proteínas plasmáticas de la memantina es baja (45%), una interacción con medicamentos que son altamente ligados a las proteínas plasmáticas, como la warfarina y digoxina, es poco probable.

Efecto de otros medicamentos sobre el metabolismo de donepezilo:

Los inhibidores de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) y CYP2D6 (por ejemplo, quinidina), inhiben el metabolismo de donepezilo in vitro. Se desconoce si hay un efecto clínico de la

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

quinidina. Los inductores de CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, dexametasona, rifampicina y fenobarbital) pueden aumentar la tasa de eliminación de donepezilo.

Uso de donepezilo con anticolinérgicos:

Debido a su mecanismo de acción, los inhibidores de la colinesterasa, que incluyen clorhidrato de donepezilo, tienen el potencial de interferir con la actividad de medicamentos anticolinérgicos.

Uso de donepezilo con colinomiméticos y otros inhibidores de la colinesterasa:

Se puede esperar un efecto sinérgico cuando se administran inhibidores de la colinesterasa, que incluyen clorhidrato de donepezilo, concomitantemente con succinilcolina, agentes bloqueadores neuromusculares similares o agonistas colinérgicos como el betanecol.

Efecto de otros fármacos sobre el metabolismo de clorhidrato de donepezilo:
Un pequeño efecto en los inhibidores de CYP2D6 se identificó en un análisis farmacocinético poblacional de las concentraciones plasmáticas de donepezilo medidos en pacientes con la enfermedad de Alzheimer. El aclaramiento de donepezilo se redujo en aproximadamente 17%. Este resultado es consistente con la conclusión de que CYP2D6 es una vía metabólica menor de donepezilo. Estudios farmacocinéticos formales demostraron que el metabolismo de clorhidrato de donepezilo no se ve afectado significativamente por la administración concurrente de digoxina o cimetidina. Un estudio in vitro demostró que el donepezilo no fue un sustrato de la glicoproteína-P.

Drogas altamente unidas a proteínas:

En estudios de desplazamiento de drogas, clorhidrato de donepezilo en concentraciones de 0.3-10 mcg/ml no afectó la unión de furosemida, digoxina, y warfarina con la albúmina. Del mismo modo, la unión de clorhidrato de donepezilo a la albúmina humana no fue afectada por la furosemida, digoxina, y warfarina.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:
La dosis recomendada de EUTEBROL DUO es de 28 mg/10 mg una vez al día.

Para los pacientes estabilizados con donepezilo que no reciben memantina actualmente:
Iniciar el tratamiento con la menor dosis de la combinación disponible, administrada una vez al día por la noche. La dosis debe aumentarse, hasta la dosis de mantenimiento recomendada de 28 mg/10 mg una vez al día.
El intervalo mínimo recomendado entre los aumentos de dosis es de una semana. La dosis debe ser aumentada solamente si la dosis anterior ha sido bien tolerada. La dosis máxima es de 28 mg/10 mg una vez al día.

Para pacientes estabilizados con donepezilo y memantina por separado:
Los pacientes pueden cambiarse a EUTEBROL DUO 28 mg/10 mg, tomado una vez al día por la noche.

El paciente debe comenzar a tomar EUTEBROL DUO el día siguiente a las últimas dosis de memantina y donepezilo administradas en forma separada.

Si un paciente olvida una dosis única de EUTEBROL DUO, la próxima dosis debe tomarse según lo previsto, sin duplicar la dosis.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

EUTEBROL DUO puede tomarse con o sin alimentos. Las cápsulas de EUTEBROL DUO deben tragarse enteras.

En aquellos pacientes que presentan dificultades para deglutir la cápsula entera, se puede abrir la misma y mezclar el contenido con alimentos semisólidos. El contenido debe tragarse entero, sin masticar ni triturar.

Dosificación en pacientes con insuficiencia renal grave:

Para los pacientes estabilizados con donepezilo que no reciben memantina actualmente:
Los pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina 5-29 ml/min, basado en la ecuación de Cockcroft-Gault), deben iniciar el tratamiento con la menor dosis de la combinación disponible. La dosis debe aumentarse hasta la dosis de mantenimiento recomendada de 14 mg /10 mg/día, por la noche después de un mínimo de una semana.

Para pacientes estabilizados con donepezilo y memantina por separado:
Los pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina 5-29 ml/min, basado en la ecuación de Cockcroft-Gault), estabilizados con clorhidrato de memantina (5 mg dos veces al día o 14 mg de liberación prolongada una vez al día) y clorhidrato de donepezilo 10 mg, pueden cambiarse a EUTEBROL DUO 14 mg/10 mg, una vez al día.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inserto allegado mediante radicado 20191031682

CONCEPTO: Analizada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica lo conceptuado con respecto a la asociación e indicaciones solicitadas en las Actas No. 20 de 2018 SEM, numeral 3.1.4.2. y 08 de 2019 de la SEM, numeral 3.1.4.2., por cuanto en la evidencia disponible no se encuentran elementos de relevancia clínica robustos que permitan concluir favorablemente sobre el balance beneficio/riesgo de la asociación propuesta. La Sala considera que, si bien los estudios señalan que la terapia combinada produce un cierto efecto en variables como cognición y evaluación clínica global con respecto al donepezilo solo, la relevancia clínica de este efecto no es clara, a lo que se suma que en otras variables como calidad de vida, comportamiento y síntomas psicológicos no se encontró diferencia. Adicionalmente, la calidad de los estudios clínicos es calificada de baja en diferentes revisiones bibliográficas (Schmidt et al. (2015) y Glinz et al. (2019)) y no hay estudios que demuestren que el efecto obtenido se prolongue mas allá de 6 meses.

La Sala requiere al interesado adjuntar estudios adicionales de adecuada calidad metodológica, mayor tiempo de seguimiento, que demuestre efectos de relevancia clínica que controviertan el concepto aquí expresado.

Adicionalmente, la Sala considera que, en cuanto a los estudios de bioequivalencia, el interesado debe:

- **Adjuntar el formato ASS-RSA-FM079 (Versión 02): Formato de presentación y evaluación de estudios de biodisponibilidad (BD) y bioequivalencia (BE) con la información completa solicitada en el mismo.**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

- **Adjuntar certificado de BPM del fabricante del medicamento test.**
- **Indicar el tamaño del lote del producto evaluado en el estudio: Eutebrol Duo® 28/10, Lote: 79643 y aclarar cuál es la función de cada uno de los ingredientes dentro de la fórmula cuali-cuantitativa.**
- **Adjuntar copia del protocolo completo y aprobado bajo el número BE16012.**
- **Adjuntar copia de los certificados de Buenas Practicas de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del centro Investigación, Ciencia y Tecnología S.A. de C.V., donde se realizaron las etapas clínica y analítica; allegar además, copias de la hoja de vida del investigador principal: Dr. Víctor Manuel Mancera Reyes, del responsable fase analítica: QFB Rafael Bustillos Ventura y del responsable fase estadística: MIC Guillermo Mondragón Mondragón.**
- **Aclarar cuáles fueron los argumentos estadísticos para la determinación del tamaño de la muestra y en qué literatura se basaron para determinar los parámetros farmacocinéticos utilizados para el cálculo del tamaño de la muestra.**
- **Aclarar cómo fueron evaluados los parámetros farmacocinéticos:**
- **ASC0-∞ área bajo la curva desde el tiempo 0 hasta el infinito para las formulaciones de referencia y test.**
- **El Tmax, que es tiempo para el cual se alcanza la concentración plasmática máxima para las formulaciones de referencia y test**
- **y las razones CmaxTest/ CmaxReferencia, asi como la razón ASC0-t/ASC0-∞.**
- **Allegar copia de la póliza donde se evidencie el aseguramiento de los voluntarios enrolados en el estudio durante la ejecución de la etapa clínica.**
- **Adjuntar copia de los certificados analíticos de los estándares Memantina HCl USP lote R044E0, Donepezilo HCl USP lote R020S0 y Venlafaxina HCl USP lote R032T0, donde se evidencie su vigencia y potencia al momento de la validación bioanalítica.**
- **Aclarar cuál fue el resultado de la determinación del parámetro límite de detección, cuál fue el criterio de aceptación y los resultados obtenidos. Indicar, además, como fue evaluada la recuperación de la metodología y cuál fue el resultado aceptado para la misma.**
- **Indicar la metodología utilizada para el análisis de las muestras, adjuntar un reporte de los resultados obtenidos para cada individuo en una tabla y en un archivo de Excel. Adjuntar, además, copia del análisis estadístico realizado para el cálculo de los parámetros farmacocinéticos evaluados y su comparación.**
- **Aclarar el motivo por el cual los voluntarios V04, V08, V09, V10, V11, V14, V15, V16, V19, V22, y V23 abandonaron el estudio y si se realizó alguna monitoría adicional para estos voluntarios luego del abandono.**

3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica

3.1.5.1. AMILMETACRESOL 0.6MG + ALCOHOL 2,4 DICLOROBENCÍLICO 1.2MG, TABLETAS DE DISOLUCIÓN BUCAL

Expediente : 20165895
Radicado : 20191126513
Fecha : 04/07/2019
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición:
Cada tableta contiene 0.6 mg de Amilmetacresol + 1.2 mg de Alcohol 2,4 Diclorobencílico

Forma farmacéutica: Tabletas de disolución bucal

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Indicaciones:
Antiséptico, proporciona alivio para irritaciones y dolores de garganta.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad a alguno de los ingredientes. No se recomienda para niños menores de 12 años, mujeres embarazadas o lactando.

Precauciones y advertencias:
Los niños pequeños pueden ahogarse con las tabletas, mantenga fuera del alcance de los niños. Consulte a su médico antes de usar si usted es diabético (ya que las tabletas contienen sacarosa) o tiene alergia a alguno de los ingredientes. Si usted presenta fiebre alta, dolor de garganta intenso o dolor de cabeza persistente, debe consultar a su médico antes de su uso.

Reacciones adversas: No aplica

Interacciones: No aplica

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:
Disuelva una tableta lentamente en la boca cada 2-3 horas según sea necesario. No tome más de 12 tabletas en 24 horas. Consulte a su médico si los síntomas persisten.

Condición de venta: Venta libre

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Información para Prescribir allegada mediante radicado No. 20191126513

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:
Cada tableta contiene 0.6 mg de Amilmetacresol + 1.2 mg de Alcohol 2,4 Diclorobencílico

Forma farmacéutica: Tabletas de disolución bucal

Indicaciones:
Antiséptico, proporciona alivio para irritaciones y dolores de garganta en adultos y niños mayores de 12 años de edad.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a alguno de los ingredientes.
No se recomienda para niños menores de 12 años, mujeres embarazadas o lactando.

Precauciones y advertencias:

Los niños pequeños pueden ahogarse con las tabletas, mantenga fuera del alcance de los niños. Consulte a su médico antes de usar si usted es diabético (ya que las tabletas

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

contienen sacarosa) o tiene alergia a alguno de los ingredientes. Si usted presenta fiebre alta, dolor de garganta intenso o dolor de cabeza persistente, debe consultar a su médico antes de su uso.

Reacciones adversas:

Durante el periodo de utilización de la asociación de los principios activos de este medicamento se han comunicado las siguientes reacciones adversas.

Trastornos del sistema inmunológico.

Raramente pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad (escozor, picor), angioedema y ardor en la garganta.

Interacciones

No existen interacciones clínicamente significativas conocidas.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Disuelva una tableta lentamente en la boca cada 2-3 horas según sea necesario. No tome más de 12 tabletas en 24 horas. Consulte a su médico si los síntomas persisten.

Condición de venta: Venta libre

Norma Farmacológica: 13.2.2.0.N10

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar la IPP en cuanto a indicaciones, reacciones adversas e interacciones y presentarlo en la solicitud del registro sanitario.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución Nº 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.5.2. FLUNGYSIN® 10 mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20171021
Radicado : 20191200152
Fecha : 11/10/2019
Interesado : Vesalius Pharma S.A.S.

Composición: Cada mL contiene 10 mg de Flucitosina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:
En terapia combinada para infecciones serias ocasionadas por Candida y Crytococcus neoformans: Criptococosis, criptococosis pulmonar y meningitis criptocócica en pacientes con VIH, Cándida del sistema nervioso central, Cistitis sintomática causada por cándida, Pielonefritis por candidiasis, Endocarditis por candidiasis, Endoftalmitis endógena por cándida.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Contraindicaciones:
Este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los componentes de la formulación.

Precauciones y advertencias:
Durante el uso de flucitosina debe solicitarse periódicamente hemograma completo y pruebas de función hepática como mínimo una vez al mes con el fin de monitorear posibles signos de toxicidad. Si se emplea en combinación con anfotericina se debe vigilara la aparición de discrasias sanguíneas y alteraciones hepáticas que puedan indicar disminución en el aclaramiento de la flucitosina con el fin de realizar ajustes en la dosificación, del mismo modo si se usa en combinación con medicamentos mielosupresores. La dosis de flucitosina debe ser ajustada según la función renal del paciente, la cual debe vigilarse de manera periódica. En embarazo debe emplearse con precaución luego del primer trimestre y solo si el beneficio supera los riesgos debido al potencial teratogénico del fármaco.

Reacciones adversas:
Hematológico: supresión de la medula ósea (anemia, neutropenia, trombocitopenia); Hepático: Elevación de transaminasas o fosfatasa alcalina, necrosis hepática, insuficiencia hepática, aumento de la bilirrubina, ictericia; Gastrointestinal: nauseas, vómito, diarrea, hemorragia gastrointestinal; Cardiovascular: dolor en el pecho, cardiotoxicidad; Sistema nervioso central: ataxia, confusión, fatiga, alucinaciones, dolor de cabeza, parestesia, neuropatía periférica, psicosis, sedación, convulsiones, vértigo; Dermatológico: prurito, fotosensibilidad, erupción, necrolisis epidérmica, urticaria; Endocrino y metabólico: hipoglucemia, hipocalcemia; Genitourinario: azoemia, cristaluria; Neuromuscular: debilidad, Renal: incremento del nitrógeno ureico, incremento de la creatinina, insuficiencia renal; Respiratorio: disnea

Interacciones:
Anfotericina: Disminución del aclaramiento de flucitosina, sinergismo en actividad antifúngica.

Fármacos que potencian la inmunosupresión: Carbamazepina, clozapina, fenotiazina, zidovudina

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:
Adultos: La dosis es de 37,5 – 50 mg/kg y se administra en forma de infusión de corta duración (20 – 40 minutos), en pacientes con función renal normal esta dosis se repite a intervalos de 6 horas.

Niños: 12,5 a 37,5 mg/kg de peso corporal cada 6 horas.

En pacientes con disfunción renal los intervalos entre las dosis se deben incrementar como sigue:

Aclaramiento de intervalo entre dosis unica de 50 mg/kg de peso creatinina corporal (dosis maxima). > 40 mL/min 6 horas 40 – 20 mL/min 12 horas 20 – 10 mL/min 24 horas < 10 mL/min Determinación de la concentración en el suero de flucitosina cada 12 horas después de la dosis inicial.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición: Cada mL contiene 10 mg de Flucitosina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Como alternativa, cuando no sea posible administrar flucitosina por vía oral por la condición clínica del paciente, en terapia combinada para infecciones serias ocasionadas por Candida y Crytococcus neoformans: Criptococosis, criptococosis pulmonar y meningitis criptocócica en pacientes con VIH, Cándida del sistema nervioso central, Cistitis sintomática causada por cándida, Pielonefritis por candidiasis, Endocarditis por candidiasis, Endoftalmitis endógena por cándida.

Contraindicaciones:

Este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los componentes de la formulación.

Precauciones y advertencias:

Durante el uso de flucitosina debe solicitarse periódicamente hemograma completo y pruebas de función hepática como mínimo una vez al mes con el fin de monitorear posibles signos de toxicidad. Si se emplea en combinación con anfotericina se debe vigilara la aparición de discrasias sanguíneas y alteraciones hepáticas que puedan indicar disminución en el aclaramiento de la flucitosina con el fin de realizar ajustes en la dosificación, del mismo modo si se usa en combinación con medicamentos mielosupresores. La dosis de flucitosina debe ser ajustada según la función renal del paciente, la cual debe vigilarse de manera periódica. En embarazo debe emplearse con precaución luego del primer trimestre y solo si el beneficio supera los riesgos debido al potencial teratogénico del fármaco.

Reacciones adversas:

Hematológico: supresión de la medula ósea (anemia, neutropenia, trombocitopenia); Hepático: Elevación de transaminasas o fosfatasa alcalina, necrosis hepática, insuficiencia hepática, aumento de la bilirrubina, ictericia; Gastrointestinal: nauseas, vómito, diarrea, hemorragia gastrointestinal; Cardiovascular: dolor en el pecho, cardiotoxicidad; Sistema nervioso central: ataxia, confusión, fatiga, alucinaciones, dolor de cabeza, parestesia, neuropatía periférica, psicosis, sedación, convulsiones, vértigo; Dermatológico: prurito, fotosensibilidad, erupción, necrolisis epidérmica, urticaria; Endocrino y metabólico: hipoglucemia, hipocalcemia; Genitourinario: azoemia, cristaluria; Neuromuscular: debilidad, Renal: incremento del nitrógeno ureico, incremento de la creatinina, insuficiencia renal; Respiratorio: disnea

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Interacciones:

Anfotericina: Disminución del aclaramiento de flucitosina, sinergismo en actividad antifúngica.

Fármacos que potencian la inmunosupresión: Carbamazepina, clozapina, fenotiazina, zidovudina

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Adultos: La dosis es de 37,5 – 50 mg/kg y se administra en forma de infusión de corta duración (20 – 40 minutos), en pacientes con función renal normal esta dosis se repite a intervalos de 6 horas.

Niños: 12,5 a 37,5 mg/kg de peso corporal cada 6 horas.

En pacientes con disfunción renal los intervalos entre las dosis se deben incrementar como sigue:

Aclaramiento de intervalo entre dosis unica de 50 mg/kg de peso creatinina corporal (dosis maxima). > 40 mL/min 6 horas 40 – 20 mL/min 12 horas 20 – 10 mL/min 24 horas < 10 mL/min Determinación de la concentración en el suero de flucitosina cada 12 horas después de la dosis inicial.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 4.1.2.0.N10

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución Nº 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.5.3. CLONIXINATO / CICLOBENZAPRINA 125mg/5mg

Expediente : 20171043
Radicado : 20191200456
Fecha : 11/10/2019
Interesado : Tecnoquimicas S.A.

Composición:
Cada Cápsula blanda contiene 125 mg de Clonixinato de Lisina + 5 mg de Ciclobenzaprina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:
Dolor de origen musculoesquelético, en especial cuando se acompaña de contractura muscular.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad reconocida al Clonixinato de lisina o a la Ciclobenzaprina.
- Úlcera péptica activa o hemorragia gastroduodenal. Embarazo y Lactancia

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Precauciones y advertencias:
Precauciones
Pacientes con retención urinaria y/o glaucoma
Debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de retención urinaria, glaucoma de ángulo cerrado, aumento de la presión intraocular y en pacientes que toman medicamentos anticolinérgicos.

Elevación de las transaminasas
Se ha descrito que ocasionalmente durante el tratamiento se produce una elevación de los niveles plasmáticos de las transaminasas o de otros parámetros de la función hepática. En la mayoría de los casos el aumento sobre los niveles normales es pequeño y transitorio.

Alcohol u otros depresores del sistema nervioso central (SNC)
Ciclobenzaprina especialmente cuando se usa con alcohol u otros depresores del SNC, puede afectar las capacidades mentales y/o físicas requeridas para realizar tareas peligrosas, como operar maquinaria o conducir un vehículo motorizado.

Advertencias
Con la Ciclobenzaprina, se pueden potenciar los efectos depresores del alcohol, barbitúricos u otros depresores del sistema nervioso central. Evitar su uso por más de tres semanas. No se aconseja su uso en adultos mayores. No conducir vehículos ni manejar maquinaria pesada.

Reacciones adversas:

Sistema/Órgano	**Muy frecuentes (>= 1/10)**	**Frecuentes (> 1/100, a < 1/10)**	**Poco frecuentes (> 1/1.000, a < 1/100)**	**Raras (> 1/10.000, a < 1/1.000)**	**Muy raras (< 1/10.000)**
General		Síncope, malestar.			
Cardiovascular		Taquicardia, arritmia, vasodilatación, palpitación, hipotensión.			
Digestivo		Vómitos, anorexia, diarrea, dolor gastrointestinal, gastritis, sed, flatulencia, edema de la lengua, función hepática anormal y casos raros de hepatitis, ictericia y colestasis.			
Inmunológico		Anafilaxia, angioedema, prurito, edema facial, urticaria, erupción			
Musculoesquelético		Debilidad local			

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Sistema nervioso y psiquiátrico		Convulsiones, ataxia, vértigo, disartria temblores hipertonía, convulsiones espasmos musculares, desorientación insomnio, estado de ánimo deprimido, sensaciones anormales, ansiedad, agitación, psicosis, pensamiento anormal y sueño, alucinaciones, emoción, parestesia diplopía			
Piel		Sudoración			
Órganos de los sentidos		Ageusia, tinnitus			
Urogenital		frecuencia y/o retención urinaria			

Interacciones:
Antiinflamatorios no esteroides
Otros antiinflamatorios no esteroides, incluyendo ácido acetilsalicílico en altas dosis, aumenta el riesgo de úlcera gastroduodenal y hemorragias por acción sinérgica.

Anticoagulantes
Mayor riesgo de hemorragia. En caso que el tratamiento concomitante sea inevitable, deben efectuarse controles estrictos de la coagulación sanguínea, ajustando las dosis de los medicamentos que la modifican de acuerdo a los resultados.

Litio
Los antiinflamatorios no esteroideos en general aumentan los niveles plasmáticos de litio. Se debe controlar la concentración plasmática de litio al comenzar, modificar o suspender la administración de Clonixinato/Ciclobenzaprina.

Metotrexate
El tratamiento simultáneo de Clonixinato/Ciclobenzaprina con metotrexate y antiinflamatorios no esteroideos, puede aumentar la toxicidad hematológica del metotrexate.

Diuréticos
En pacientes deshidratados el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos aumenta el riesgo potencial de insuficiencia renal aguda. En caso de tratamiento concomitante con Clonixinato/Ciclobenzaprina y diuréticos se deberá hidratar adecuadamente a los pacientes y controlar la función renal antes de comenzar el mismo.

Antihipertensivos (por ej.: Beta bloqueadores, inhibidores de la Enzima convertidora de angiotensina (ECA), vasodilatadores, diuréticos)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Se ha descrito una disminución de la eficacia antihipertensiva por inhibición de las pros¬taglandinas vasodilatadoras durante el tratamiento simultáneo con antiinflamatorios no esteroideos.

Inhibidores de las monoaminooxidasa (IMAO)
Por la presencia de Ciclobenzaprina, la interacción con IMAO puede ocasionar crisis de hipertermia, convulsiones y presentar evolución fatal.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:
Una cápsula cada 8 horas. Se aconseja iniciar con la dosis más baja posible.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:
Cada Cápsula blanda contiene 125 mg de Clonixinato de Lisina + 5 mg de Ciclobenzaprina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:

Dolor agudo de origen musculoesquelético cuando se acompaña de contractura muscular.

Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad a alguno de los componentes.**
- **Hipertiroidismo.**
- **Fase aguda de recuperación del IAM, arritmias, bloqueos o alteraciones de la conducción, insuficiencia cardíaca congestiva.**
- **Uso concomitante con inhibidores de la MAO o dentro de los 14 días siguientes a su suspensión.**
- **Úlcera péptica activa o hemorragia gastroduodenal activa.**
- **Antecedentes de broncoespasmo, pólipos nasales, angioedema o urticaria ocasionados por el ácido acetil salicílico u otros AINEs.**
- **Postoperatorio de bypass coronario.**
- **Embarazo y Lactancia**

Precauciones y advertencias:

Precauciones
Pacientes con retención urinaria y/o glaucoma

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de retención urinaria, glaucoma de ángulo cerrado, aumento de la presión intraocular y en pacientes que toman medicamentos anticolinérgicos.

Elevación de las transaminasas
Se ha descrito que ocasionalmente durante el tratamiento se produce una elevación de los niveles plasmáticos de las transaminasas o de otros parámetros de la función hepática. En la mayoría de los casos el aumento sobre los niveles normales es pequeño y transitorio.

Alcohol u otros depresores del sistema nervioso central (SNC)
Ciclobenzaprina especialmente cuando se usa con alcohol u otros depresores del SNC, puede afectar las capacidades mentales y/o físicas requeridas para realizar tareas peligrosas, como operar maquinaria o conducir un vehículo motorizado.

Advertencias

<u>No se recomienda el uso de este producto por más de 2 semanas.</u>

Con la Ciclobenzaprina, se pueden potenciar los efectos depresores del alcohol, barbitúricos u otros depresores del sistema nervioso central. Evitar su uso por más de tres semanas. No se aconseja su uso en adultos mayores. No conducir vehículos ni manejar maquinaria pesada.

Reacciones adversas:

Sistema/Órgano	Muy frecuentes (>= 1/10)	Frecuentes (> 1/100, a < 1/10)	Poco frecuentes (> 1/1.000, a < 1/100)	Raras (> 1/10.000, a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
General		Síncope, malestar.			
Cardiovascular		Taquicardia, arritmia, vasodilatación, palpitación, hipotensión.			
Digestivo		Vómitos, anorexia, diarrea, dolor gastrointestinal, gastritis, sed, flatulencia, edema de la lengua, función hepática anormal y casos raros de hepatitis, ictericia y colestasis.			
Inmunológico		Anafilaxia, angioedema, prurito, edema facial, urticaria, erupción			
Musculoesquelético		Debilidad local			
Sistema nervioso y psiquiátrico		Convulsiones, ataxia, vértigo, disartria temblores hipertonía, convulsiones espasmos musculares, desorientación insomnio, estado de ánimo deprimido, sensaciones			

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

		anormales, ansiedad, agitación, psicosis, pensamiento anormal y sueño, alucinaciones, emoción, parestesia diplopía			
Piel		Sudoración			
Órganos de los sentidos		Ageusia, tinnitus			
Urogenital		frecuencia y/o retención urinaria			

Interacciones:

Antiinflamatorios no esteroides
Otros antiinflamatorios no esteroides, incluyendo ácido acetilsalicílico en altas dosis, aumenta el riesgo de úlcera gastroduodenal y hemorragias por acción sinérgica.

Anticoagulantes
Mayor riesgo de hemorragia. En caso que el tratamiento concomitante sea inevitable, deben efectuarse controles estrictos de la coagulación sanguínea, ajustando las dosis de los medicamentos que la modifican de acuerdo a los resultados.

Litio
Los antiinflamatorios no esteroideos en general aumentan los niveles plasmáticos de litio. Se debe controlar la concentración plasmática de litio al comenzar, modificar o suspender la administración de Clonixinato/Ciclobenzaprina.

Metotrexate
El tratamiento simultáneo de Clonixinato/Ciclobenzaprina con metotrexate y antiinflamatorios no esteroideos, puede aumentar la toxicidad hematológica del metotrexate.

Diuréticos
En pacientes deshidratados el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos aumenta el riesgo potencial de insuficiencia renal aguda. En caso de tratamiento concomitante con Clonixinato/Ciclobenzaprina y diuréticos se deberá hidratar adecuadamente a los pacientes y controlar la función renal antes de comenzar el mismo.

Antihipertensivos (por ej.: Beta bloqueadores, inhibidores de la Enzima convertidora de angiotensina (ECA), vasodilatadores, diuréticos)
Se ha descrito una disminución de la eficacia antihipertensiva por inhibición de las pros¬taglandinas vasodilatadoras durante el tratamiento simultáneo con antiinflamatorios no esteroideos.

Inhibidores de las monoaminooxidasa (IMAO)
Por la presencia de Ciclobenzaprina, la interacción con IMAO puede ocasionar crisis de hipertermia, convulsiones y presentar evolución fatal.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Una cápsula cada 8 horas. Se aconseja iniciar con la dosis más baja posible.

No se recomienda el uso de este producto por más de 2 semanas.

La eficacia y seguridad en menores de 15 años no está establecida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 15.1.0.0.N20

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución Nº 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

De la misma manera, la Sala recomienda que la siguiente información se extienda a todos los productos que contengan los principios activos Clonixinato de Lisina y Ciclobenzaprina Clorhidrato:

- **En cuanto a dosificación/grupo etario y advertencias: incluir la leyenda "No se recomienda el uso de este producto por mas de dos semanas.**
- **Las contraindicaciones aprobadas en este concepto.**

3.1.5.4. RYTMONORM SR

Expediente : 20163164
Radicado : 20191090851
Fecha : 16/05/2019
Interesado : Laboratorio Franco Colombia Lafrancol
Fabricante : Famar A.V.E. Anthoussa plant

Composición:

- Cada cápsula contiene 225 mg de Clorhidrato de Propafenona
- Cada cápsula contiene 325 mg de Clorhidrato de Propafenona
- Cada cápsula contiene 425 mg de Clorhidrato de Propafenona

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación sostenida

Indicaciones:

- Rytmonorm SR (cápsulas de clorhidrato de propafenona de liberación prolongada o sostenida) es un antiarrítmico indicado para prolongar el tiempo de recurrencia de la fibrilación auricular sintomática (FA) en pacientes con FA episódica (probablemente paroxística o persistente) que no tienen una enfermedad cardíaca estructural.
- Tratamiento y profilaxis de todas las formas de extrasístoles ventriculares y supraventriculares, taquicardias y taquiarrí-tmias ventriculares y supraventriculares.
- Síndrome de Wolf-Parkinson-White

Contraindicaciones:
Las cápsulas de liberación prolongada o sostenida (SR) de clorhidrato de propafenona están contraindicadas en las siguientes circunstancias:

- Insuficiencia cardiaca
- Shock cardiogénico

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

- Trastornos sinoauriculares, atrioventriculares e intraventriculares de la generación o conducción de impulsos (p. Ej., Síndrome del nódulo sinusal enfermo, bloqueo AV) en ausencia de un marcapasos artificial.
- Síndrome de Brugada conocido.
- Bradicardia.
- Hipotensión marcada.
- Trastornos broncospásticos o Enfermedad pulmonar obstructiva grave.
- Marcado desequilibrio electrolítico.

Precauciones y advertencias:
En el Ensayo de supresión de arritmias cardíacas, (CAST), del Instituto Nacional Americano del Corazón, los Pulmones y la Sangre, un ensayo a largo plazo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego en pacientes con arritmias ventriculares asintomáticas no mortales que tuvieron un infarto de miocardio más de 6 días, pero menos de 2 años antes, se observó un aumento de la tasa de muerte o una reversión del paro cardíaco (7,7%; 56/730) en pacientes tratados con encainida o flecainida (antiarrítmicos de clase IC) en comparación con la observada en pacientes asignados a placebo (3,0%; 22/725). La duración promedio del tratamiento con encainida o flecainida en este ensayo fue de 10 meses. La aplicabilidad de los resultados de CAST a otras poblaciones (p. Ej., Personas sin infarto de miocardio reciente) u otros fármacos antiarrítmicos de ésta clase (IC) es incierta, pero en la actualidad, es prudente considerar que cualquier antiarrítmico IC tenga un riesgo proarrítmico significativo en pacientes con cardiopatía estructural. Debido a la falta de evidencia que estos fármacos mejoren la supervivencia, los agentes antiarrítmicos generalmente deben evitarse en pacientes con arritmias ventriculares que no ponen en peligro la vida, incluso si los pacientes experimentan síntomas o signos desagradables, pero no potencialmente mortales.

La combinación de la inhibición del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y la deficiencia del citocromo P450 2D6 (CYP2D6) o la inhibición del CYP2D6 con la administración simultánea de propafenona puede aumentar significativamente la concentración de propafenona y, por lo tanto, aumentar el riesgo de proarritmia y otros eventos adversos. Por lo tanto, evite el uso simultáneo de las cápsulas de clorhidrato de propafenona (SR) con un inhibidor de CYP2D6 y un inhibidor de CYP3A4.

La propafenona se metaboliza por las isoenzimas CYP2D6, CYP3A4 y CYP1A2. Aproximadamente el 6% de los caucásicos en la población de los Estados Unidos son naturalmente deficientes en la actividad de CYP2D6 y otros grupos demográficos son deficientes en cierta medida. Se puede esperar que los fármacos que inhiben estas vías de CYP (como desipramina, paroxetina, ritonavir, sertralina para CYP2D6; ketoconazol, eritromicina, saquinavir y jugo de pomelo para CYP3A4, y amiodarona y humo de tabaco para CYP1A2) provoquen un aumento en los niveles plasmáticos.

El aumento de la exposición a la propafenona puede provocar arritmias cardíacas y una actividad de bloqueo betaadrenérgico exagerada. Debido a su metabolismo, la combinación de la inhibición de CYP3A4 y la deficiencia de CYP2D6 o la inhibición de CYP2D6 en usuarios de propafenona es potencialmente peligrosa. Por lo tanto, evite el uso simultáneo de las cápsulas de clorhidrato de propafenona (SR) con un inhibidor de CYP2D6 y un inhibidor de CYP3A4.

El uso de cápsulas de liberación prolongada o sostenida (SR) de clorhidrato de propafenona junto con otros medicamentos que prolongan el intervalo QT no se ha estudiado de forma exhaustiva. Dichos fármacos pueden incluir: muchos antiarrítmicos, algunas fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos y macrólidos orales. Retire los agentes antiarrítmicos de clase IA y III durante al menos 5 vidas medias antes de la dosificación con cápsulas de liberación prolongada (SR) de clorhidrato de propafenona. Evite el uso de propafenona con agentes

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

antiarrítmicos de Clase IA y III (incluyendo quinidina y amiodarona). Solo hay experiencia limitada con el uso concomitante de antiarrítmicos de clase IB o IC.

La propafenona ejerce una actividad inotrópica negativa en el miocardio, así como efectos de bloqueo beta y puede provocar una insuficiencia cardíaca manifiesta. En el ensayo de EE. UU. (RAFT) en pacientes con FA sintomática, se informó insuficiencia cardíaca en 4 (1,0%) pacientes que recibieron cápsulas de liberación prolongada (SR) de clorhidrato de propafenona (todas las dosis) en comparación con 1 (0,8%) pacientes que recibieron placebo. Los efectos proarrítmicos ocurren con mayor probabilidad cuando se administra propafenona a pacientes con insuficiencia cardíaca (NYHA III y IV) o isquemia miocárdica grave.

En la experiencia de ensayos clínicos con liberación inmediata de clorhidrato de propafenona, se notificó insuficiencia cardíaca congestiva nueva o empeorada en el 3,7% de los pacientes con arritmia ventricular. Estos eventos fueron más probables en sujetos con insuficiencia cardíaca preexistente y enfermedad arterial coronaria. El inicio de la insuficiencia cardíaca de novo atribuible a la propafenona se desarrolló en menos del 0,2% de los pacientes con arritmia ventricular y en el 1,9% de los pacientes con FA paroxística o TPSV.

La propafenona retarda la conducción atrioventricular y también puede causar un bloqueo AV de primer grado relacionado con la dosis. La prolongación del intervalo PR promedio y los aumentos en la duración del QRS también están relacionados con la dosis. No le dé propafenona a pacientes con defectos de conducción atrioventricular e intraventricular en ausencia de un marcapasos.

En un ensayo de EE. UU. (RAFT) en 523 pacientes con antecedentes de FA sintomática tratados con cápsulas de liberación extendida o sostenida (SR) de propafenona clorhidrato, se informó bradicardia sinusal (frecuencia inferior a 50 latidos/min) con la misma frecuencia con clorhidrato de propafenona extendido cápsulas de liberación (SR) y placebo.

La propafenona puede alterar los umbrales de estimulación y detección de los marcapasos y desfibriladores implantados. Durante y después de la terapia, supervise y reprograme estos dispositivos de acuerdo con esto.

Se ha notificado agranulocitosis en pacientes que reciben propafenona. En general, la agranulocitosis se produjo dentro de los primeros 2 meses de tratamiento con propafenona, y al suspender el tratamiento, el recuento de blancos generalmente se normalizó a los 14 días. La fiebre inexplicable o la disminución en el recuento de glóbulos blancos, particularmente durante los primeros 3 meses de tratamiento, justifican la consideración de una posible agranulocitosis o granulocitopenia. Indique a los pacientes que notifiquen de inmediato cualquier signo de infección, como fiebre, dolor de garganta o escalofríos.

La propafenona es altamente metabolizada por el hígado. La disfunción hepática grave aumenta la biodisponibilidad de la propafenona a aproximadamente el 70%, en comparación con el 3% al 40% en pacientes con función hepática normal cuando se les administran tabletas de liberación inmediata de clorhidrato de propafenona. En 8 pacientes con enfermedad hepática de moderada a grave que recibieron comprimidos de liberación inmediata de clorhidrato de propafenona, la vida media media fue de aproximadamente 9 horas. Ningún ensayo ha comparado la biodisponibilidad de propafenona a partir de las cápsulas de liberación prolongada (SR) del clorhidrato de propafenona en pacientes con función hepática normal y alterada. El aumento de la biodisponibilidad de la propafenona en estos pacientes puede resultar en una acumulación excesiva. Vigilar cuidadosamente a los pacientes con insuficiencia hepática para detectar efectos farmacológicos excesivos.

Aproximadamente el 50% de los metabolitos de propafenona se excretan en la orina después de la administración de tabletas de liberación inmediata de clorhidrato de propafenona. No se

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

han realizado ensayos para evaluar el porcentaje de metabolitos eliminados en la orina después de la administración de cápsulas de liberación prolongada (SR) de clorhidrato de propafenona.

Se ha reportado exacerbación de la miastenia grave durante el tratamiento con propafenona.
Se han reportado títulos de ANA positivos en pacientes que reciben propafenona. Han sido reversibles al cesar el tratamiento y pueden desaparecer incluso en caso de continuar con la terapia con propafenona. Estos hallazgos de laboratorio generalmente no se asociaron con síntomas clínicos, pero hay un caso publicado de lupus eritematoso inducido por fármacos (recambio positivo); se resolvió por completo al interrumpir la terapia. Evalúe cuidadosamente a los pacientes que desarrollan una prueba de ANA anormal y si se detecta una elevación persistente o que empeora de los títulos de ANA, considere la posibilidad de interrumpir el tratamiento.

Reacciones adversas:
Experiencia en ensayos clínicos:

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a las cápsulas de liberación prolongada (SR) de propafenona 225 mg dos veces al día en 126 pacientes, a las cápsulas de liberación prolongada (SR) de propafenona 325 mg dos veces al día en 135 pacientes, a la liberación prolongada de clorhidrato de propafenona (SR) cápsulas 425 mg dos veces al día en 136 pacientes, y placebo en 126 pacientes por hasta 39 semanas (media: 20 semanas) en un ensayo controlado con placebo (RAFT) realizado en los EE. UU. Los eventos adversos informados con mayor frecuencia con propafenona (mayor más del 5% y mayor que el placebo) excluyendo aquellos que no están razonablemente asociados con el uso del medicamento o porque se asociaron con la afección que se estaba tratando, fueron mareos, palpitaciones, dolor en el pecho, disnea, alteración del gusto, náuseas, fatiga, ansiedad, estreñimiento, infección del tracto respiratorio superior, edema e influenza. La frecuencia de interrupción debido a eventos adversos fue del 17%, y la tasa fue más alta durante los primeros 14 días de tratamiento.

Eventos adversos relacionados con el corazón que ocurren en más del 2% de los pacientes en cualquiera de los grupos de tratamiento RAFT propafenona SR y más comunes con propafenona que con placebo, excluyendo aquellos que son comunes en la población y aquellos que no están plausiblemente relacionados con el fármaco La terapia incluyó lo siguiente: angina de pecho, aleteo auricular, bloqueo AV de primer grado, bradicardia, insuficiencia cardíaca congestiva, soplo cardíaco, edema, disnea, estertores, sibilancias y un nivel de fármaco cardioactivo superior al terapéutico.

La propafenona prolonga los intervalos de PR y QRS en pacientes con arritmias auriculares y ventriculares. La prolongación del intervalo QRS dificulta la interpretación del efecto de la propafenona en el intervalo QT.

Eventos adversos no relacionados con el corazón que ocurren en más del 2% de los pacientes en cualquiera de los grupos de tratamiento RAFT propafenona SR y más comunes con propafenona que con placebo, excluyendo aquellos que son comunes en la población y aquellos que no están plausiblemente relacionados con La farmacoterapia incluyó lo siguiente: visión borrosa, estreñimiento, diarrea, boca seca, flatulencia, náuseas, vómitos, fatiga, debilidad, infección del tracto respiratorio superior, aumento de fosfatasa alcalina en la

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

sangre, hematuria, debilidad muscular, mareos (excluyendo vértigo), dolor de cabeza, Alteración del gusto, temblor, somnolencia, ansiedad, depresión, equimosis.

No se observaron diferencias clínicamente importantes en la incidencia de reacciones adversas por edad o género. Se reclutaron muy pocos pacientes no caucásicos para evaluar los eventos adversos según la raza.

Los eventos adversos que ocurren en el 2% o más de los pacientes en cualquiera de los grupos de tratamiento con ERAFT propafenona SR y que no se mencionaron anteriormente incluyen lo siguiente: bloqueo de rama izquierda, bloqueo de rama derecha, trastornos de la conducción, bradicardia sinusal e hipotensión.

Otros eventos adversos informados con ensayos clínicos de propafenona que no se han incluido en ninguna otra parte de la información de prescripción incluyen los siguientes eventos adversos por sistema corporal y término preferido.

Sistema sanguíneo y linfático:
Anemia, linfadenopatía, trastorno del bazo, trombocitopenia.

Cardíaco:
Angina inestable, hipertrofia auricular, paro cardíaco, enfermedad arterial coronaria, extrasístoles, infarto de miocardio, arritmia nodal, palpitaciones, pericarditis, bloqueo sinoauricular, paro sinusal, arritmia sinusal, extrasístoles supraventriculares, extrasístoles ventriculares, hipertrofia ventricular.

Oido y laberinto:
Discapacidad auditiva, acúfenos, vértigo.

Ojo:
Hemorragia ocular, inflamación ocular, ptosis del párpado, miosis, trastorno de la retina, disminución de la agudeza visual.

Gastrointestinal:
Distensión abdominal, dolor abdominal, duodenitis, dispepsia, disfagia, eructosis, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, sangrado gingival, glositis, glosodinia, dolor en las encías, halitosis, obstrucción intestinal, melena, úlcera en la boca, pancreatitis, úlcera rectal, sangrado rectal, dolor de garganta .

Desordenes generales:
Dolor en el pecho, sensación de calor, hemorragia, malestar, dolor, pirexia.

Hepatobiliar: Hepatomegalia:
Hallasgoz ocacionales reportados si relación de causalidad: Sonidos cardíacos anormales, pulso anormal, soplo carotídeo, disminución del cloruro sanguíneo, disminución de la presión arterial, disminución del sodio en la sangre, disminución de la hemoglobina, disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de plaquetas, disminución del nivel de protrombina, disminución del recuento de glóbulos rojos, disminución del peso, presencia de glucosuria, aumento alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de la bilirrubina en la sangre, aumento del colesterol en la sangre, aumento de la creatinina en la sangre, aumento de la glucemia, aumento de la lactato deshidrogenasa en la sangre, aumento de la presión arterial, aumento de la prolactina en la sangre.

Interacciones:
Inhibidores de CYP2D6 y CYP3A4: Se espera que los fármacos que inhiben CYP2D6 (como desipramina, paroxetina, ritonavir, sertralina) y CYP3A4 (como ketoconazol, ritonavir,

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

saquinavir, eritromicina, jugo de toronja) causen un aumento en los niveles plasmáticos de propafenona. La combinación de la inhibición de CYP3A4 y la deficiencia de CYP2D6 o la inhibición de CYP2D6 con la administración de propafenona puede aumentar el riesgo de reacciones adversas, incluida la proarritmia. Por lo tanto, debe evitarse el uso simultáneo de las cápsulas de liberación prolongada (SR) de clorhidrato de propafenona tanto con un inhibidor de CYP2D6 como con un inhibidor de CYP3A4.

Amiodarona: La administración concomitante de propafenona y amiodarona puede afectar la conducción y la repolarización y no se recomienda.

Cimetidina: La administración concomitante de comprimidos de liberación inmediata de propafenona y cimetidina en 12 sujetos sanos produjo un aumento del 20% en las concentraciones plasmáticas de propafenona en estado de equilibrio.
Fluoxetina: La administración concomitante de propafenona y fluoxetina en metabolizadores extensos aumentó la Cmax y el AUC de S-propafenona en un 39% y 50%, respectivamente, y la Cmax y el AUC de R-propafenona en un 71% y 50%, respectivamente.

Quinidina: Las bajas dosis de quinidina inhiben completamente la vía metabólica de la hidroxilación del CYP2D6, lo que hace que todos los pacientes, en efecto, metabolicen lentamente la propafenona. La administración concomitante de quinidina (50 mg 3 veces al día) con 150 mg de propafenona de liberación inmediata 3 veces al día redujo el aclaramiento de propafenona en un 60% en los metabolizadores rápidos, lo que los convierte en metabolizadores lentos. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario aumentaron más de 2 veces para la propafenona y disminuyeron 50% para la 5-OH-propafenona. Una dosis de 100 mg de quinidina aumentó 3 veces las concentraciones de propafenona en el estado de equilibrio. Evite el uso concomitante de propafenona y quinidina.

Rifampicina: La administración concomitante de rifampicina y propafenona en metabolizadores rápidos disminuyó las concentraciones plasmáticas de propafenona en un 67%, con una disminución correspondiente de 5-OH-propafenona en un 65%. Las concentraciones de norpropafenona aumentaron en un 30%. En los metabolizadores lentos, hubo una disminución del 50% en las concentraciones plasmáticas de propafenona y un aumento en el AUC y la Cmax de norpropafenona en un 74% y 20%, respectivamente. La excreción urinaria de propafenona y sus metabolitos disminuyó significativamente. Se observaron resultados similares en pacientes ancianos: tanto el AUC como la Cmax de propafenona disminuyeron en un 84%, con una disminución correspondiente en el AUC y la Cmax de 5-OH-propafenona en un 69% y 57%, respectivamente.
Digoxina: El uso concomitante de propafenona y digoxina aumentó la exposición sérica de digoxina (AUC) en estado estable en pacientes en un 60% a 270% y disminuyó el aclaramiento de digoxina en un 31% a 67%. Entonces se recomienda controlar los niveles de digoxina en plasma de los pacientes que reciben propafenona y ajustar la dosis de digoxina según sea necesario.

Warfarina: La administración concomitante de propafenona y warfarina aumentó las concentraciones plasmáticas de warfarina en estado estable en un 39% en voluntarios sanos y prolongó el tiempo de protrombina (PT) en pacientes que tomaban warfarina. Ajustar la dosis de warfarina según sea necesario mediante el monitoreo de INR.

Orlistat: Orlistat puede limitar la fracción de propafenona disponible para absorción. En los informes posteriores a la comercialización, el cese abrupto de orlistat en pacientes estabilizados con propafenona ha dado lugar a eventos adversos graves, como convulsiones, bloqueo auriculoventricular y fallo circulatorio agudo.

Beta-Antagonistas: El uso concomitante de propafenona y propranolol en sujetos sanos aumentó las concentraciones plasmáticas de propranolol en estado estable en un 113%. En 4

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

pacientes, la administración de metoprolol con propafenona aumentó las concentraciones plasmáticas de metoprolol en estado estable en un 100% a un 400%. La farmacocinética de propafenona no se vio afectada por la administración conjunta de propanolol o metoprolol. En los ensayos clínicos que utilizaron comprimidos de liberación inmediata de propafenona, los pacientes que recibieron betabloqueadores simultáneamente no experimentaron un aumento en la incidencia de efectos secundarios.

Lidocaína: No se han observado efectos significativos en la farmacocinética de propafenona o lidocaína después de su uso concomitante en pacientes. Sin embargo, se ha informado que el uso concomitante de propafenona y lidocaína aumenta los riesgos de los efectos secundarios de la lidocaína en el sistema nervioso central.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:
- La dosis de las cápsulas de liberación prolongada o sostenida (SR) de clorhidrato de propafenona debe valorarse individualmente en función de la respuesta y la tolerancia de paciente
- Iniciar la terapia con 225 mg administrados cada 12 horas.
- La dosis se puede aumentar a intervalos de 5 días como mínimo a 325 mg cada 12 horas y, si es necesario, a 425 mg cada 12 horas.
- Considere reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática, ensanchamiento significativo del complejo QRS o bloqueo AV de segundo o tercer grado.
- Las cápsulas de liberación prolongada (SR) de clorhidrato de propafenona pueden tomarse con o sin alimentos. No triture ni divida el contenido de la cápsula.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia, dentro del trámite de evaluación farmacológica para la nueva concentración y la nueva forma farmacéutica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.5.5. VASTAREL® LP 40 MG, CAPSULA DE LIBERACION PROLONGADA
VASTAREL® LP 80 MG, CAPSULA DE LIBERACION PROLONGADA

Expediente : 20124610
Radicado : 2017035264 / 2017190036 / 20181136486 / 20181181278 / 20191077389 / 20191088398
Fecha : 13/05/2019
Interesado : Les Laboratories Servier

Composición:
- Cada cápsula contiene 40 mg de Trimetazidina Diclorhidrato
- Cada cápsula contiene 80 mg de Trimetazidina Diclorhidrato

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación prolongada

Indicaciones:
Antianginoso

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Enfermedad de Parkinson, síntomas parkinsonianos, temblores, síndrome de piernas inquietas, y otros trastornos del movimiento relacionados,
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

Precauciones y advertencias:
Este medicamento no es un tratamiento curativo para las crisis de angina de pecho, tampoco está indicado como tratamiento inicial de la angina inestable o del infarto de miocardio. No debe ser utilizado en la fase prehospitalaria ni durante los primeros días de hospitalización.

En caso de una crisis de angina de pecho, debe reevaluarse la coronariopatía y considerarse la adaptación del tratamiento (tratamiento farmacológico y posible revascularización).

Trimetazidina puede causar o empeorar los síntomas parkinsonianos (temblor, acinesia, hipertonía), que se deben investigar regularmente, especialmente en pacientes de edad avanzada. En casos dudosos, los pacientes deben ser remitidos a un neurólogo para que realice las investigaciones pertinentes.
La aparición de alteraciones del movimiento tales como síntomas parkinsonianos, síndrome de piernas inquietas, temblores, inestabilidad de la marcha, deben llevar a la retirada definitiva de trimetazidina.
Estos casos tienen una baja incidencia y son normalmente reversibles tras la interrupción del tratamiento. La mayoría de los pacientes se recuperaron en un plazo de 4 meses tras la retirada de la trimetazidina. Si los síntomas parkinsonianos persisten durante más de 4 meses tras la interrupción del tratamiento, se debe solicitar la opinión de un neurólogo.

Pueden producirse caídas, relacionadas con la inestabilidad de la marcha o la hipotensión, en particular en pacientes que estén tomando antihipertensivos.

Se debe tener precaución al prescribir trimetazidina a pacientes en los que se espera una mayor exposición:

- Insuficiencia renal moderada
- Pacientes de edad avanzada mayores de 75 años

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, hipoabsorción de glucosa o galactosa o déficit de sacarosa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas:
Las reacciones adversas, definidas como acontecimientos adversos considerados al menos como posiblemente relacionados con el tratamiento de trimetazidina se enumeran a continuación utilizando la siguiente convención de frecuencia: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Grupo Sistémico	**Frecuencia**	**Reacciones adversas**
Trastornos del sistema	Frecuentes	Mareos, cefaleas

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Grupo Sistémico	Frecuencia	Reacciones adversas
nervioso	Frecuencia no conocida	Síntomas parkinsonianos (temblor, acinesia, hipertonía), inestabilidad de la marcha, síndrome de piernas inquietas, otros trastornos del movimiento relacionados, normalmente reversibles tras la interrupción del tratamiento
	Frecuencia no conocida	Trastornos del sueño (insomnio, somnolencia)
Trastornos cardiacos	Raras	Palpitaciones, extrasístoles, taquicardia
Trastornos vasculares	Raras	Hipotensión arterial, hipotensión ortostática que puede estar asociada con malestar, mareos o caídas, en particular en pacientes que toman antihipertensivos, rubefacción
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas y vómitos
	Frecuencia no conocida	Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción, prurito, urticaria
	Frecuencia no conocida	Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), angioedema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Astenia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuencia no conocida	Agranulocitosis Trombocitopenia Púrpura trombocitopénica
Trastornos hepatobiliares	Frecuencia no conocida	Hepatitis

Interacciones:
No se ha identificado ninguna interacción medicamentosa.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis es una cápsula de 80 mg de trimetazidina una vez al día con el desayuno.
Poblaciones especiales
Pacientes con insuficiencia renal
En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina [30-60] ml/min), la dosis recomendada se reduce a la mitad, es decir, 1 cápsula de 40 mg con el desayuno.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Pacientes de edad avanzada
Los pacientes de edad avanzada pueden tener mayor exposición a trimetazidina debido a una disminución de la función renal relacionada con la edad. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina [30-60] ml/min), la dosis recomendada se reduce a la mitad, es decir, 1 cápsula de 40 mg con el desayuno. El ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada se debe realizar con precaución

Población pediátrica:
No se ha establecido la seguridad y eficacia de trimetazidina en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la resolución No. 2018052037 y alcance al radicado inicial, con radicado No. 20191088398, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado 2017035264
- Información para Prescribir allegada mediante radicado 2017035264
-

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.6. Evaluación farmacológica de nueva concentración

3.1.6.1. SYNKALOR ®

Expediente : 20159797
Radicado : 20191044769 / 20191181898
Fecha : 17/09/2019
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:
Cada tableta contiene 9.7 mg de Paroxetina mesilato, equivalente a 7.5 mg de Paroxetina base.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:
Tratamiento de los síntomas vasomotores asociados a la menopausia

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad conocida o sospechada a la Paroxetina o a cualquiera de los componentes del producto. Embarazo y lactancia. Synkalor no debe usarse en forma concomitante con Inhibidores de la Monoamino Oxidasa (IMAO), incluyendo la Linezolida y el cloruro de metiltioninio. Esta posible coadministración debe evitarse hasta catorce (14) días después del retiro de la toma de Synkalor. El tratamiento con Synkalor tampoco debe administrase en

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

forma concomitante con Tioridazina, Pimozida o medicamentos precursores de la Serotonina (L-triptófano o triptanos).

Precauciones y advertencias:

- Synkalor es una terapia de régimen diario, destinada al tratamiento de los síntomas vasomotores asociados a la menopausia o a la claudicación hormonal ovárica. El principio activo de Synkalor (Paroxetina), actúa inhibiendo en forma selectiva la recaptación de la Serotonina. Synkalor no es una terapia de origen hormonal.
- Synkalor es una terapia destinada a la mujer en condición de climaterio y/o menopausia. Se recomienda la confirmación del diagnóstico acerca de la condición de la potencial usuaria, antes del inicio del tratamiento con Synkalor.
- Synkalor no previene la aparición de síntomas vaginales asociados a atrofia urogenital. Synkalor, tampoco es una terapia destinada a la prevención o tratamiento de la osteoporosis.
- Paroxetina es el principio activo de Synkalor. Paroxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de Serotonina. Este principio activo se ha usado para el tratamiento de desórdenes psiquiátricos y trastornos del humor, pero en dosis mayores a las que contienen las tabletas recubiertas de Synkalor (> 12.5 mg/día). La dosis de 7.5 mg de Paroxetina contenida en cada tableta recubierta de Synkalor, no se ha usado para el tratamiento de ningún tipo de enfermedad psiquiátrica.
- Embarazo: Los estudios preclínicos de Paroxetina en poblaciones animales, no han mostrado efectos teratogénicos o embriotóxicos selectivos. Sin embargo, estudios epidemiológicos en humanos para evaluar los efectos de la exposición accidental a la Paroxetina durante el primer trimestre del embarazo, han mostrado un incremento en el riesgo de malformaciones congénitas, específicamente de aquellas de origen cardiovascular. El riesgo de un defecto cardiovascular en el lactante hallado en esta población expuesta a la Paroxetina es de 1:50; esta cifra es mayor al riesgo esperado para la población general (1:100). La exposición a medicamentos inhibidores de la recaptación de la Serotonina- incluida la Paroxetina- durante el tercer trimestre de la gestación, puede incrementar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido. Synkalor no se debe usar en mujeres embarazadas o en aquellas que se hallen con deseo y posibilidad de fertilidad.
- Lactancia: Paroxetina es excretada en mínimas cantidades en la leche materna; por esta razón se pueden hallar niveles del medicamento en el suero del recién nacido o del bebe lactante (< 4 ng/mL). Estas concentraciones no se asocian a efectos medicamentosos en él bebe. Synkalor no debe ser usado durante la lactancia.
- Pacientes con trastornos depresivos: Los inhibidores de la recaptación de Serotonina, así como otros medicamentos clasificados como antidepresivos, pueden agravar o hacer manifiestos síntomas de depresión, durante las fases iniciales del tratamiento. Este riesgo es mayor en pacientes que presentan o han presentado ideación suicida. Aunque el régimen diario de 7.5 mg de Paroxetina no se ha estudiado en pacientes con cuadros de depresión, se recomienda la vigilancia por parte del médico tratante y del entorno de la usuaria, durante el inicio del manejo, con el fin de evaluar e identificar oportunamente la posibilidad de un agravamiento clínico.
- Pacientes con trastornos maniacos: Los inhibidores de la recaptación de Serotonina, así como otros medicamentos clasificados como antidepresivos, pueden hacer manifiestos síntomas de manía en pacientes con trastornos bipolares del humor. Synkalor debe emplearse con precaución en pacientes con antecedente de manías.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

- Acatisia: La administración de Paroxetina en dosificaciones mayores a las contenidas en Synkalor (> 12.5 mg/día), se ha asociado en un pequeño número de usuarias a la presencia de Acatisia, la cual puede ser más frecuente durante las primeras semanas de tratamiento. Las manifestaciones de agitación psicomotora, inquietud o ansiedad, deben hacer sospechar sobre la presencia de este cuadro clínico y obligan a la evaluación médica oportuna.
- Pacientes con insuficiencia hepática o renal: En pacientes con insuficiencia renal severa (< 30 mL/min) o en aquellos que padecen insuficiencia hepática, se producen aumentos de las concentraciones plasmáticas de Paroxetina. El uso de Synkalor en este tipo de pacientes, está absolutamente supeditado al estricto criterio médico.
- Efectos sobre el estadio de vigilia, capacidad de conducir o de operar maquinaria: La administración de Paroxetina en regímenes terapéuticos con dosificaciones mayores a las contenidas en Synkalor (> 12.5 mg/día), no se ha asociado con deterioro alguno de las capacidades cognitivas o psicomotoras. No se espera que la dosificación de Synkalor afecte el estado de conciencia de las usuarias.
- Epilepsia y convulsiones: Synkalor no tiene interacciones mayores con fármacos anticonvulsivantes, pero debe ser usado con precaución en los pacientes con epilepsia. La incidencia de convulsiones en pacientes tratados con dosificaciones mayores de Paroxetina a las contenidas en Synkalor (> 12.5 mg/día) es inferior al 0.1%. Si se llega a presentar un cuadro convulsivo durante el manejo con Synkalor, se debe suspender inmediatamente el tratamiento.
- Fracturas óseas: La administración de medicamentos inhibidores de la recaptación de la Serotonina, se ha asociado en estudios experimentales a la posibilidad de fracturas. Durante la terapia con Synkalor, se debe hacer seguimiento y evaluación periódicos de la calidad y densidad mineral ósea.
- Glaucoma: La terapia con inhibidores de la recaptación de Serotonina se puede asociar a la presencia de midriasis. El uso de Synkalor en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho debe ser con precaución y bajo la estrecha vigilancia médica.
- Consumo concomitante de alcohol: Aunque la Paroxetina no aumenta el deterioro de las habilidades mentales y/o psicomotoras ocasionado por el alcohol, no se recomienda en uso concomitante de Synkalor y alcohol.
- Síndrome serotoninérgico: En raras ocasiones se ha asociado al tratamiento con Paroxetina, con la presencia de síntomas sugestivos de síndrome serotoninérgico. Este riesgo es mayor si se combina a la Paroxetina con fármacos serotoninérgicos o sus precursores y/o neurolépticos. En caso de que se presente este tipo de eventos (hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica, fluctuación rápida de los signos vitales y/o alteraciones en el estadio mental), se debe suspender inmediatamente la terapia con Synkalor e iniciarse el tratamiento adecuado de soporte, bajo la estricta vigilancia médica.
- Se han reportado casos aislados de hemorragias en la piel o mucosas en pacientes que han recibido tratamiento con Paroxetina en dosificaciones mayores a las contenidas en Synkalor (> 12.5 mg/día). Synkalor debe emplearse con precaución en pacientes que reciben medicamentos que alteren el perfil del sistema de coagulación como Warfarina y/o los antiinflamatorios no esteroideos (AINE's).
- El riesgo de trombo embolismo venoso durante la menopausia está influido directamente por las condiciones particulares del paciente; este riesgo se puede aumentar con la edad, antecedentes familiares de primer grado con trombo embolismo venoso, inmovilización

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

prolongada por una condición crónica o cirugía de cualquier tipo, obesidad (IMC > 30 Kg/m^2), trastornos autoinmunes o dilataciones varicosas en los miembros inferiores.

- El riesgo de trombo embolismo arterial durante la menopausia está influido directamente por las condiciones particulares del paciente; este riesgo se puede aumentar por la edad, tabaquismo, dislipoproteinemia, obesidad (IMC > 30 Kg/m^2), hipertensión arterial no controlada, migraña, valvulopatías cardiacas, fibrilación auricular, antecedentes familiares de primer grado con trombo embolismo arterial y/o enfermedades autoinmunes.

Reacciones adversas:
Las reacciones adversas más frecuentemente informadas con el consumo de Paroxetina son las siguientes:

- Muy comunes (>1/10): Nauseas
- Comunes (> 1/100 - < 1/10): Aumento en las concentraciones plasmáticas de Colesterol. Disminución del apetito. Astenia, somnolencia, insomnio, agitación y/o alteración en la calidad del sueño. Mareos, temblores, visión borrosa y/o cefalea. Estreñimiento, diarrea, vómito y/o resequedad en la boca. Sudoración.

Este tipo de reacciones adversas por lo general no son serias, son transitorias y no ameritan la suspensión del tratamiento.

Los síntomas que se pueden observar después de suspender el tratamiento con Paroxetina son los siguientes:

- Comunes (>1/100 - < 1/10): Mareos, trastornos sensitivos y del sueño, ansiedad y/o cefalea.

Interacciones:

- El consumo concomitante de Synkalor con otros medicamentos clasificados como inhibidores selectivos de la recaptación de Serotonina o serotoninérgicos (L-Triptofano, triptanos, Tramadol, Litio, Fentanyl o preparaciones con la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), puede incrementar el riesgo de aparición de síndrome serotoninérgico.
- El consumo concomitante de Synkalor con medicamentos clasificados como inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO), incluyendo Linezolida y cloruro de metiltioninio, aumenta los niveles de Serotonina en el sistema nervioso central, incrementando el riesgo de aparición de síndrome serotoninérgico e incluso puede poner en riesgo la vida del paciente. No se debe iniciar la terapia con Synkalor, antes de que hayan trascurrido dos semanas desde la finalización del tratamiento con inhibidores de la monoamino oxidasa, así como tampoco se debe iniciar el tratamiento con este último grupo de medicamentos, antes de que hayan pasado dos semanas después de la finalización de la terapia con Synkalor.
- Paroxetina, el principio activo de Synkalor, es un potente inhibidor de la enzima CYP2D6 del complejo p450 hepático. Por este motivo la administración de Paroxetina puede aumentar los niveles plasmáticos de los medicamentos que son metabolizados por esta enzima. Dentro de este grupo de medicamentos están los antidepresivos tricíclicos (Amitriptilina, Nortriptilina, Imipramina y Desimipramina), derivados de la Fenotiazina (Pimozida, Perfenazina y Tioridazina) y antiarrítmicos tipo IC (Propafenona y Flecainida).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Teniendo en cuenta el margen terapéutico estrecho de la Pimozida o la Tioridazina, está contraindicado el uso concomitante de Synkalor con estos medicamentos.

- Paroxetina, el principio activo de Synkalor, es un potente inhibidor de la enzima CYP2D6 del complejo p450 hepático. Tamoxifén tiene un importante metabolito activo derivado de la acción de esta enzima, denominada Endoxifén, el cual contribuye en forma importante a la acción terapéutica y al resultado clínico de Tamoxifén. La inhibición de la CYP2D6, producida por Paroxetina puede reducir los niveles de Endoxifén y, por ende, afectar el resultado clínico del tratamiento con Tamoxifén. Sin embargo, aún no se tiene certeza, ni existen estudios que demuestren las implicaciones clínicas derivadas de este fenómeno en las pacientes que reciben Tamoxifén.
- Paroxetina, el principio activo de Synkalor, no inhibe la enzima CYP3A4. Por esta razón no se esperan modificaciones del comportamiento farmacológico de medicamentos como Alprazolam o Terfenadina o de todos aquellos que sean metabolizados por esta vía.
- Paroxetina, el principio activo de Synkalor, no tiene interacciones conocidas, ni afecta el resultado clínico de medicamentos anticonvulsivantes como Carbamazepina, Fenitoína o Ácido Valproico.
- Paroxetina, el principio activo de Synkalor, no tiene interacciones significativas con el alcohol; por esta razón no se espera un deterioro mayor de las habilidades mentales y/o psicomotoras a aquel que produce el consumo de alcohol.
- El consumo de alimentos o de medicamentos antiácidos, Propranolol o Digoxina, no afecta el comportamiento farmacológico de Paroxetina, por lo cual no se requiere ajuste de la dosis de Synkalor, frente a la ingesta de alimentos o en medio de un tratamiento con los medicamentos mencionados.
- La administración concomitante de Fosamprevir y/o Ritonavir, disminuye las concentraciones séricas de Paroxetina. Se recomienda la vigilancia estrecha y el estricto seguimiento médico del tratamiento con Synkalor, en pacientes que reciban estos medicamentos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:
Una tableta de Synkalor al día en forma continua, preferiblemente administrada en la noche. El tiempo de tratamiento con Synkalor, dependerá del cuadro clínico del paciente y del criterio y evaluación médicos.

Grupo etario:
Mujeres en condición de perimenopausia o menopausia con presencia de síntomas vasomotores. Las mujeres deben tener certeza de no hallarse en embarazo antes de iniciar el tratamiento.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019008470 emitido mediante Acta No. 14 de 2019 numeral 3.1.6.3, en el sentido de allegar estudios clínicos comparativos con terapia de reemplazo hormonal, aclara la solicitud en cuanto a la Información para Prescribir y allegar la Información para Prescribir corregida en el sentido de sustituir la frase: Precauciones y recomendaciones

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

por Precauciones y Advertencias, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Información para Prescribir allegado mediante radicado No. 20191044769
-

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.6.2. ETONOGESTREL 0.120 mg + ETINILESTRADIOL 0.015 mg. ANILLO VAGINAL

Expediente : 20145219
Radicado : 20181097347 / 20191103596
Fecha : 31/05/2019
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano – Lafrancol S.A.S.

Composición:
Cada anillo vaginal libera 0.120 mg de etonogestrel y 0.015 mg de etinilestradiol

Forma farmacéutica: Anillo Vaginal

Indicaciones:
Anticonceptivo

Contraindicaciones:
No se deben utilizar anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) en las siguientes condiciones. El tratamiento se debe interrumpir inmediatamente si aparece cualquiera de estas circunstancias durante el empleo de Stania.

- Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV).
- Tromboembolismo venoso: TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes del mismo (p. ej., trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP)).
- Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo venoso, como resistencia a la proteína C activada (PCA) (incluyendo el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S.
- Cirugía mayor con inmovilización prolongada
- Riesgo elevado de tromboembolismo venoso debido a la presencia de varios factores de riesgo o a la presencia de un factor de riesgo grave.
- Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (TEA).
- Tromboembolismo arterial: tromboembolismo arterial actual, antecedentes de este (p. ej. infarto de miocardio) o afección prodrómica (p. ej. angina de pecho).
- Enfermedad cerebrovascular: ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p. ej. accidente isquémico transitorio, AIT).
- Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipinas, anticoagulante del lupus).
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Riesgo elevado de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo o a la presencia de un factor de riesgo grave como: Diabetes mellitus con síntomas vasculares, hipertensión grave y dislipoproteinemia intensa
- Pancreatitis o antecedentes de la misma si asociada con hipertrigliceridemia grave.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

- Existencia o antecedentes de hepatopatía grave, siempre que los parámetros de la función hepática no se hayan normalizado.
- Existencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Existencia o sospecha de neoplasias malignas en órganos genitales o mama si son dependientes de esteroides sexuales.
- Hemorragia vaginal sin diagnosticar.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes de Stania.
- Stania está contraindicado para uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and Dasabuvir.
- No debe utilizarse en mujeres fumadoras mayores de 35 años.
- Conocimiento o sospecha de embarazo.

Precauciones y advertencias:
Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se debe comentar con la mujer la idoneidad de Stania.

Si alguna de estas afecciones o de estos factores de riesgo se agrava o aparece por primera vez, se debe aconsejar a la mujer que consulte con su médico para determinar si se debe interrumpir el uso de Stania.

Alteraciones de la circulación

Riesgo de Tromboembolismo venoso (TEV)

- El uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (AHC) aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), comparado con la no utilización. Los medicamentos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. Otros medicamentos como Stania pueden tener hasta el doble de este nivel de riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con Stania, cómo afectan sus actuales factores de riesgo a este riesgo y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.
- Entre las mujeres que no utilizan un AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10.000 presentarán un TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes.
- Se estima que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC de dosis baja que contiene levonorgestrel, unas 6 presentarán un TEV en un año.

Se han hallado resultados contradictorios sobre el riesgo de TEV con el anillo que contiene Etonogestrel / Etinilestradiol en comparación con los AHCs que contienen levonorgestrel (con estimaciones del riesgo relativo que oscilaban entre ausencia de aumento, RR = 0,96, hasta casi una duplicación, RR = 1,90). Esto corresponde a entre unos 6 y 12 TEVs en un año entre 10.000 mujeres que utilizan el anillo de Etonogestrel / Etinilestradiol.

- En ambos casos, el número de TEVs por año es inferior al número esperado en mujeres durante el embarazo o en el período de posparto.
- El TEV puede ser mortal en el 1-2 % de los casos.
- De forma extremadamente rara, se han notificado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, p. ej., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas, en usuarias de AHCs.

Factores de riesgo de TEV

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AHCs puede aumentar sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, en particular si existen varios factores de riesgo.

Stania está contraindicado si una mujer tiene varios factores de riesgo que le ponen en una situación de alto riesgo de trombosis venosa. Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total de TEV. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC.

Tabla Riesgo TEV

Factor de Riesgo	**Comentario**
Obesidad (índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m²).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Inmovilización prolongada, la cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante. Nota: La inmovilización temporal, incluyendo los viajes en avión >4 horas, también puede ser un factor de riesgo de TEV, en especial en mujeres con otros factores de riesgo.	En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso del parche/comprimido/anillo (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario. Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación el uso del anillo. Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe derivar a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. antes de los 50 años). Otras enfermedades asociadas al TEV.	Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn)
Aumento de la edad.	En especial por encima de los 35 años.

No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Los factores bioquímicos que pueden ser indicio de predisposición hereditaria o adquirida para trombosis venosa o arterial incluyen resistencia a la Proteína C Activada (PCA), hiperhomocisteinemia, deficiencia de antitrombina-III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipinas, anticoagulante lúpico).

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el embarazo, y en particular en el período de 6 semanas del puerperio

Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Los síntomas de trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir:

Hinchazón unilateral de la pierna y/o pie o a lo largo de una vena de la pierna.
Dolor o sensibilidad en la pierna, que tal vez se advierta sólo al ponerse de pie o al caminar.
Aumento de la temperatura en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna.

Los síntomas de embolia pulmonar (EP) pueden incluir:

- Aparición repentina de falta de aliento o respiración rápida injustificadas.
- Tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis.
- Dolor torácico agudo
- Aturdimiento intenso o mareo.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Algunos de estos síntomas (p. ej. falta de aliento, tos) son inespecíficos y se pueden confundir con acontecimientos más frecuentes o menos graves (p. ej. infecciones del tracto respiratorio).

Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, hinchazón y ligera coloración azul de una extremidad.

Si la oclusión se produce en el ojo, los síntomas pueden variar desde visión borrosa indolora, que puede evolucionar hasta pérdida de la visión. A veces la pérdida de la visión se puede producir casi de inmediato.

Riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)

Estudios epidemiológicos han asociado el uso de los AHCs con un aumento del riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio) o de accidente cerebrovascular (p. ej. Accidente isquémico transitorio, ictus). Los episodios tromboembólicos arteriales pueden ser mortales.

Factores de riesgo de TEA

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en usuarias de AHCs aumenta en mujeres con factores de riesgo. Stania está contraindicado si una mujer presenta varios factores de riesgo de TEA o uno grave que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis arterial. Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC.

Tabla Factores de Riesgo TEA.

Factor de Riesgo	Comentario
Aumento de la edad.	En especial por encima de los 35 años.
Tabaquismo.	Se debe aconsejar a las mujeres que no fumen si desean utilizar un AHC. Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres de más de 35 años que continúan fumando que utilicen un método anticonceptivo diferente.
Hipertensión arterial.	
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC.Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. menos de 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser derivada a un especialista antes de tomar la decisión
Migraña.	Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de AHCs (que puede ser prodrómico de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata.
Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos.	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

Síntomas de TEA

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

- Entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo.
- Dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

- Confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender.
- Dificultad repentina de visión en un ojo o en ambos.
- Cefalea repentina, intensa o prolongada sin causa conocida
- Pérdida del conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones.

Los síntomas temporales sugieren que el episodio es un accidente isquémico transitorio (AIT).

Los síntomas de infarto de miocardio (IM) pueden incluir:

- Dolor, molestias, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud en el tórax, brazo o debajo del esternón.
- Malestar que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago.
- Sensación de plenitud, indigestión o ahogo.
- Sudoración, náuseas, vómitos o mareo.
- Debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

En caso de sospecha o confirmación de TEV o de TEA, se suspenderá el anticonceptivo hormonal combinado. Deberá instaurarse anticoncepción adecuada a causa de la teratogenicidad de la terapia anticoagulante (cumarinas).

Tumores

Estudios epidemiológicos indican que el uso a largo plazo de anticonceptivos orales supone un factor de riesgo de desarrollo de cáncer del cuello uterino en mujeres infectadas con el virus del papiloma humano (VPH). Sin embargo, todavía es incierto el grado en que estos resultados son atribuibles a factores de confusión, por ejemplo, diferencias en el número de parejas sexuales o el uso de anticonceptivos de barrera. No hay datos epidemiológicos sobre el riesgo de cáncer del cuello uterino en usuarias de Stania.

En un metanálisis realizado sobre 54 estudios epidemiológicos se ha observado que existe un ligero incremento del riesgo relativo (RR=1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están empleando anticonceptivos orales combinados. Este incremento desaparece gradualmente durante los 10 años posteriores a haber dejado de emplear anticonceptivos orales combinados. El cáncer de mama es raro entre mujeres de menos de 40 años, por lo que el aumento en el número de cánceres de mama diagnosticados entre mujeres usuarias actuales o recientes de anticonceptivos orales combinados es pequeño en relación con el riesgo global de padecer cáncer de mama. Los cánceres de mama diagnosticados entre usuarias de anticonceptivos orales combinados tienden a ser menos avanzados clínicamente que los cánceres diagnosticados entre las mujeres que no los han empleado nunca. El incremento de riesgo observado puede ser debido a un diagnóstico más precoz de cáncer de mama entre las usuarias de anticonceptivos orales combinados, al efecto biológico de los anticonceptivos orales o a una combinación de ambos factores.

En raros casos se han observado tumores hepáticos benignos y aún más raramente malignos en usuarias de anticonceptivos orales combinados. En casos aislados, estos tumores han originado hemorragia intraabdominal que supone una amenaza para la vida.

Por tanto, si en usuarias de Stania se presentase dolor epigástrico intenso, aumento del tamaño hepático o signos de hemorragia intraabdominal, el diagnóstico diferencial debe contemplar la posibilidad de existencia de un tumor hepático.

Alanina Aminotransferasa elevada

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Durante los ensayos clínicos en pacientes tratados por infecciones de virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contienen ombitasvir /paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se produjeron elevaciones significativas de más de 5 veces el límite superior de alanina aminotransferasa, más frecuentes en mujeres que utilizaban medicamentos con etinilestradiol combinado como en los anticonceptivos hormonales combinados (AHC).

Otras patologías

En las mujeres con hipertrigliceridemia o antecedentes familiares de esta puede existir un aumento del riesgo de padecer pancreatitis durante el empleo de anticonceptivos hormonales. Durante el empleo de anticonceptivos hormonales se ha observado que muchas usuarias presentan pequeños aumentos de la tensión arterial, aunque raramente son clínicamente relevantes. No se ha establecido una relación definitiva entre el empleo de anticonceptivos hormonales y el desarrollo de hipertensión arterial clínica. Sin embargo, si durante el empleode Stania se desarrolla hipertensión clínicamente relevante, es prudente que el médico recomiende suspender el uso del anillo y tratar la hipertensión. Cuando se considere apropiado se puede reanudar el empleo de Stania si se consiguen valores de tensión arterial normales con el tratamiento antihipertensivo.

Los siguientes procesos pueden aparecer o agravarse en el curso del embarazo y durante el empleo de anticonceptivos hormonales, pero la evidencia de que exista una asociación con su uso no es concluyente: ictericia y/o prurito por colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de audición por otosclerosis; angioedema (hereditario).

Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden requerir la interrupción del empleo de Stania hasta que los marcadores de la función hepática se normalicen. La reaparición de una ictericia colestática y/o prurito relacionados con colestasis, que se presentaron por primera vez durante un embarazo o coincidiendo con el empleo previo de esteroides sexuales requiere la suspensión del anillo.

Aunque los estrógenos y progestágenos pueden alterar la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia de que sea necesario alterar el régimen terapéutico de las mujeres diabéticas que emplean anticoncepción hormonal. No obstante, estas mujeres requieren una cuidadosa supervisión médica durante el empleo de Stania, especialmente durante los primeros meses de uso.

Se ha notificado la primera aparición o agravamiento de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa con el empleo de anticonceptivos hormonales, pero la evidencia de una asociación con su uso no es concluyente.

Ocasionalmente, se puede presentar cloasma sobre todo en las mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia a presentar cloasma deben evitar la exposición al sol o a las radiaciones ultravioleta mientras estén empleando Stania.

En los siguientes casos, puede ocurrir que la mujer no se pueda insertar Stania correctamente o que expulse el anillo: prolapso uterino, cistocele y/o proctocele, estreñimiento crónico o grave. En casos muy raros, se ha notificado que Stania ha sido insertado de forma inadvertida en la uretra, posiblemente alcanzando la vejiga. Por ello, debe tenerse en cuenta en diagnósticos diferenciales la posibilidad de una colocación incorrecta cuando hay síntomas de cistitis.

Durante el uso de Stania, la mujer puede experimentar ocasionalmente vaginitis. No hay indicios de que la eficacia de Stania se vea afectada por el tratamiento de la vaginitis o a la inversa.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

En raras ocasiones, se han notificado casos de adhesión del anillo al tejido vaginal, siendo necesaria la intervención de un profesional sanitario para su extracción.

Efectos sobre las globulinas transportadoras: El componente estrógeno puede elevar las concentraciones de globulina transportadora de tiroxina, globulina transportadora de hormonas sexuales y la globulina transportadora de cortisol. La terapia de reemplazo con hormonas tiroideas o cortisol puede necesitar reajuste.

Síndrome de Shock Tóxico (SST): Casos de SST se han reportado por las usuarias de Stania. El SST se ha asociado con los tampones y ciertos anticonceptivos de barrera, y, en algunos casos en los que las usuarias de NuvaRing también estaban usando tampones. No se ha establecido una relación causal entre el uso de Stania y SST. Si una paciente exhibe signos o síntomas de SST, consideren la posibilidad de este diagnóstico e iniciar una evaluación médica adecuada y el tratamiento.

Observe cuidadosamente a las mujeres con historia de depresión y discontinúe Stania si la depresión recurre o se empeora.

Reacciones adversas:
Las reacciones adversas que se han citado más frecuentemente en los ensayos clínicos con Etonogestrel / Etinilestradiol fueron cefalea, infecciones vaginales y flujo vaginal, cada una mencionada por un 5-6% de las mujeres.

Descripción de ciertas reacciones adversas

Se ha observado un aumento del riesgo de episodios trombóticos y tromboembólicos arteriales y venosos, entre ellos infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, accidentes isquémicos transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar, en mujeres que utilizan AHCs.

Se han notificado también otras reacciones adversas en mujeres que utilizan AHCs.

Las reacciones adversas que han sido notificadas en ensayos clínicos, estudios observacionales o durante el uso posterior a la comercialización del anillo de Etonogestrel / Etinilestradiol se listan en la tabla siguiente.

Se relacionan los términos MedDRA más apropiados para describir una determinada reacción adversa.

Todas las reacciones adversas se enumeran por la clasificación de órganos y sistemas y la frecuencia: frecuentes (= 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (= 1/1.000 a < 1/100), raras (= 1/10.000 a < 1/1.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

SISTEMA ORGÁNICO	FRECUENTES	POCO FRECUENTES	RARAS	FRECUENCIA NO CONOCIDA[1]
INFECCIONES E INFESTACIONES	Infección vaginal	Cervicitis, Cistitis, Infección del tracto urinario		
TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO				Hipersensibilidad
TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y DE LA NUTRICIÓN		Aumento de apetito		
TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS	Depresión, Libido disminuida	Labilidad afectiva, Alteración del humor, Cambios del estado de		
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO	Cefalea, Migraña	Mareo, Hipoestesia		
TRASTORNOS OCULARES		Alteración visual		
TRASTORNOS VASCULARES		Sofocos	Trombo-embolismo venoso Trombo-embolismo	
TRASTORNOS GASTRO INTESTINALES	Dolor abdominal, Náuseas	Distensión abdominal, Diarrea, Vómitos, Estreñimiento		
TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO	Acné	Alopecia, Eczema, Prurito, Erupción cutánea		Cloasma Urticaria
TRASTORNOS MUSCULO-ESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONJUNTIVO		Dolor de espalda, Espasmos musculares, Dolor en una		
TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS		Disuria, Tenesmo vesical, Polaquiuria		

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

TRASTORNOS DEL APARATO REPRODUCTOR Y DE LA MAMA	Mastalgia, Prurito genital femenino, Dismenorrea, Dolor pélvico, Flujo vaginal	Amenorrea, Molestias en las mamas, Aumento de tamaño de las mamas, Tumor de mama, Pólipo cervical, Sangrado coital, Dispareunia, Ectropión de cérvix, Enfermedad fibroquística de mama, Menorragia, Metrorragia, Molestias pélvicas, Síndrome premenstrual, Espasmo uterino,	Galactorrea	Trastornos del pene
TRASTORNOS GENERALES Y ALTERACIONES EN EL LUGAR DE ADMINISTRACIÓN		Fatiga, Irritabilidad, Malestar General, Edema, Sensación de cuerpo extraño		
EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS	Aumento de peso	Aumento de la presión arterial		
LESIONES TRAUMÁTICAS, INTOXICACIONES Y COMPLICACIONES DE PROCEDIMIENTOS TERAPÉUTICOS	Molestia por un dispositivo médico, Expulsión de un dispositivo anticonceptivo vaginal	Complicación relativa a un dispositivo contraceptivo, Rotura de dispositivo		

Listado de reacciones adversas basado en notificaciones espontáneas:

Se han notificado tumores dependientes de hormonas (por ejemplo, tumores hepáticos, cáncer de mama) asociados con el uso de AHCs.

Interacciones:
Pueden producirse interacciones con medicamentos o plantas medicinales que induzcan las enzimas microsomales, las cuales pueden causar un aumento del aclaramiento de las hormonas sexuales y pueden dar lugar a que se presente sangrado intermenstrual y/o fallo del anticonceptivo.

Medidas a tomar

La inducción enzimática ya se puede observar al cabo de unos pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se observa generalmente en unas pocas semanas. Tras la

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

suspensión del tratamiento farmacológico, la inducción enzimática puede continuar durante unas 4 semanas.

Tratamiento a corto plazo

Las mujeres tratadas con medicamentos o plantas medicinales que sean inductores enzimáticos deben utilizar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo además de Stania. Nota: Stania no debe utilizarse junto con un preservativo femenino, diafragma o capuchón cervical. El método de barrera debe utilizarse durante todo el tiempo del tratamiento farmacológico concomitante y durante los 28 días siguientes a su suspensión. Si la administración del fármaco concomitante continuara después de las 3 semanas del ciclo con anillo, se debe insertar inmediatamente el siguiente anillo sin dejar el intervalo habitual de descanso sin anillo.

Tratamiento de larga duración

En mujeres en tratamiento de larga duración con principios activos inductores de las enzimas hepáticas, se recomienda usar otro método fiable de anticoncepción no hormonal.

Las siguientes interacciones han sido publicadas en la literatura científica.

Sustancias que aumentan el aclaramiento de los anticonceptivos hormonales combinados.

Pueden producirse interacciones con medicamentos o plantas medicinales que induzcan las enzimas microsomales, concretamente las enzimas del citocromo P450 (CYP), las cuales pueden causar un aumento del aclaramiento, reduciendo las concentraciones plasmáticas de las hormonas sexuales, lo que puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales combinados, incluyendo Stania. Estos medicamentos incluyen fenitoína, fenobarbital, primidona, bosentan, carbamazepina, rifampicina, y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, algunos inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, ritonavir) e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (por ejemplo, efavirenz), y productos que contengan la planta medicinal Hierba de San Juan. Sustancias con efectos variables sobre el aclaramiento de los anticonceptivos hormonales combinados.

Cuando se administran conjuntamente con anticonceptivos hormonales, muchas de las combinaciones de los inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, nelfinavir) e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (por ejemplo, nevirapina), y/o combinaciones de medicamentos indicados para el tratamiento del virus (VHC) (por ejemplo, boceprevir, telaprevir), pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de los progestágenos, incluyendo etonogestrel, o estrógenos. En algunos casos el efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante.

Sustancias que disminuyen el aclaramiento de los anticonceptivos hormonales combinados.

La relevancia clínica de las interacciones potenciales con los inhibidores enzimáticos es aún desconocida. La administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina) o moderados (por ejemplo, fluconazol, diltiazem, eritromicina) puede aumentar las concentraciones séricas de estrógenos o progestágenos, incluyendo etonogestrel.

En base a datos de farmacocinética, es improbable que los antimicóticos administrados por vía vaginal y los espermicidas afecten la eficacia anticonceptiva y la seguridad de Stania. Durante el uso concomitante de óvulos antimicóticos, la posibilidad de que el anillo se abra es ligeramente mayor.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Los anticonceptivos hormonales pueden interferir en el metabolismo de otros medicamentos, por lo que las concentraciones plasmáticas y tisulares podrían incrementar (p. ej. ciclosporina) o disminuir (p. ej. lamotrigina).

Interacciones Farmacodinámicas:

El uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina puede aumentar el riesgo de elevaciones de ALT.

Por tanto, las mujeres que tomen Stania deben cambiar a un método anticonceptivo alternativo (por ejemplo, los métodos anticonceptivos de progestágeno solo o métodos no hormonales) antes de iniciar el tratamiento con esta combinación de medicamentos. Stania puede utilizarse 2 semanas después de la finalización del tratamiento con esta combinación de medicamentos.

Pruebas de laboratorio

La utilización de anticonceptivos esteroideos puede afectar los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como son los parámetros bioquímicos de función, hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas transportadoras, (p. ej., globulina fijadora de corticosteroides y globulina fijadora de hormonas sexuales) fracciones lipídicas/lipoproteicas; los parámetros del metabolismo de los carbohidratos y parámetros de coagulación y fibrinólisis.

Por lo general, los cambios permanecen dentro de los límites normales de laboratorio.

Interacción con Tampones Higiénicos

Los datos farmacocinéticos muestran que el uso de tampones no presenta ningún efecto sobre la absorción sistémica de las hormonas liberadas por Stania. En raras ocasiones Stania puede expulsarse al extraerse un tampón.

Vía de administración: Intravaginal

Dosificación y Grupo etario:
Stania contiene 11,0 mg de etonogestrel y 3,474 mg de etinilestradiol. El anillo libera etonogestrel y etinilestradiol con un promedio de 0,120 mg de etonogestrel y 0,015 mg de etinilestradiol respectivamente, cada 24 horas, durante un periodo de 3 semanas.

Una vez insertado Stania se deja en la vagina durante 3 semanas seguidas. Es recomendable que la mujer revise regularmente la presencia de Stania en la vagina (por ejemplo, antes y después de mantener relaciones sexuales).

Stania debe extraerse después de 3 semanas de uso, en el mismo día de la semana en que fue insertado. Después de una semana de descanso se inserta un nuevo anillo (por ejemplo, si Stania se inserta en un miércoles aproximadamente a las 22.00 h, el anillo debe extraerse también en miércoles 3 semanas más tarde, aproximadamente a las 22.00 h. El miércoles siguiente se insertará un nuevo anillo).

El sangrado por deprivación normalmente se inicia 2-3 días después de la extracción de Stania y puede no haber finalizado completamente en el momento de insertar el siguiente anillo.

Stania está indicado para mujeres en edad fértil. La seguridad y eficacia se ha establecido en mujeres entre 18 y 40 años de edad.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Uso con otros productos vaginales: Stania ® puede interferir con la colocación y posición correctas de ciertos métodos de barrera femeninos como diafragma, capuchón cervical o condón femenino. Estos métodos no deben utilizarse como métodos de respaldo con Stania®.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019003964 emitido mediante Acta No. 37 de 2018 numeral 3.1.6.8, en el sentido de allegar la autorización para la comercialización del fabricante, estudio completo de Biodisponibilidad y Bioequivalencia y el ajuste de la información farmacológica a lo conceptuado en Acta No. 03 de 2018 segunda parte numeral 3.1.6.1, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191103596

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 37 de 2018 SEM, numeral 3.1.6.8, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de biodisponibilidad comparativa para el producto Stania Etinilestradiol/Etonogestrel Anillo Vaginal (liberando 0.015 mg/0.12 mg por día), fabricado por Laboratorios Leon Farma S.A. frente al producto de la referencia Nuvaring® (Etonogestrel 0,120 mg + etinilestradiol 0,015 mg.) anillo vaginal fabricado por Organon Ltd, Irlanda.

Como consecuencia de lo anterior, la Sala recomienda aprobar la evaluación del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:
Cada anillo vaginal contiene 11 mg de Etonogestrel y 3.474 mg de Etinilestradiol que liberan 0.120 mg de etonogestrel y 0.015 mg de etinilestradiol / día

Forma farmacéutica: Anillo Vaginal

Indicaciones:
Anticonceptivo

Contraindicaciones:

No se deben utilizar anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) en las siguientes condiciones. El tratamiento se debe interrumpir inmediatamente si aparece cualquiera de estas circunstancias durante el empleo de Stania.

- **Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV).**
- **Tromboembolismo venoso: TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes del mismo (p. ej., trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP)).**
- **Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo venoso, como resistencia a la proteína C activada (PCA) (incluyendo el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S.**
- **Cirugía mayor con inmovilización prolongada**
- **Riesgo elevado de tromboembolismo venoso debido a la presencia de varios factores de riesgo o a la presencia de un factor de riesgo grave.**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

- **Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (TEA).**
- **Tromboembolismo arterial: tromboembolismo arterial actual, antecedentes de este (p. ej. infarto de miocardio) o afección prodrómica (p. ej. angina de pecho).**
- **Enfermedad cerebrovascular: ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p. ej. accidente isquémico transitorio, AIT).**
- **Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipinas, anticoagulante del lupus).**
- **Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.**
- **Riesgo elevado de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo o a la presencia de un factor de riesgo grave como: Diabetes mellitus con síntomas vasculares, hipertensión grave y dislipoproteinemia intensa**
- **Pancreatitis o antecedentes de la misma si asociada con hipertrigliceridemia grave.**
- **Existencia o antecedentes de hepatopatía grave, siempre que los parámetros de la función hepática no se hayan normalizado.**
- **Existencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).**
- **Existencia o sospecha de neoplasias malignas en órganos genitales o mama si son dependientes de esteroides sexuales.**
- **Hemorragia vaginal sin diagnosticar.**
- **Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes de Stania.**
- **Stania está contraindicado para uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and Dasabuvir.**
- **No debe utilizarse en mujeres fumadoras mayores de 35 años.**
- **Conocimiento o sospecha de embarazo.**

Precauciones y advertencias:

Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se debe comentar con la mujer la idoneidad de Stania.

Si alguna de estas afecciones o de estos factores de riesgo se agrava o aparece por primera vez, se debe aconsejar a la mujer que consulte con su médico para determinar si se debe interrumpir el uso de Stania.

Alteraciones de la circulación

Riesgo de Tromboembolismo venoso (TEV)

- **El uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (AHC) aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), comparado con la no utilización. Los medicamentos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. Otros medicamentos como Stania pueden tener hasta el doble de este nivel de riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con Stania, cómo afectan sus actuales factores de riesgo a este riesgo y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.**
- **Entre las mujeres que no utilizan un AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10.000 presentarán un TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes.**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

- **Se estima que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC de dosis baja que contiene levonorgestrel, unas 6 presentarán un TEV en un año.**

Se han hallado resultados contradictorios sobre el riesgo de TEV con el anillo que contiene Etonogestrel / Etinilestradiol en comparación con los AHCs que contienen levonorgestrel (con estimaciones del riesgo relativo que oscilaban entre ausencia de aumento, RR = 0,96, hasta casi una duplicación, RR = 1,90). Esto corresponde a entre unos 6 y 12 TEVs en un año entre 10.000 mujeres que utilizan el anillo de Etonogestrel / Etinilestradiol.

- **En ambos casos, el número de TEVs por año es inferior al número esperado en mujeres durante el embarazo o en el período de posparto.**
- **El TEV puede ser mortal en el 1-2 % de los casos.**
- **De forma extremadamente rara, se han notificado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, p. ej., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas, en usuarias de AHCs.**

Factores de riesgo de TEV

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AHCs puede aumentar sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, en particular si existen varios factores de riesgo.

Stania está contraindicado si una mujer tiene varios factores de riesgo que le ponen en una situación de alto riesgo de trombosis venosa. Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total de TEV. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC.

Factor de riesgo	Comentario
Obesidad (índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m²).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Inmovilización prolongada, la cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante. **Nota: La inmovilización temporal, incluyendo los viajes en avión >4 horas, también puede ser un factor de riesgo de TEV, en especial en mujeres con otros factores de riesgo.**	**En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso del parche/comprimido/anillo (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario.** **Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación el uso de ExelRing.**
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. antes de los 50 años).	**Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe derivar a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.**
Otras enfermedades asociadas al TEV.	**Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.**
Aumento de la edad.	**En especial por encima de los 35 años.**

No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Los factores bioquímicos que pueden ser indicio de predisposición hereditaria o adquirida para trombosis venosa o arterial incluyen resistencia a la Proteína C Activada (PCA), hiperhomocisteinemia, deficiencia de antitrombina-III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipinas, anticoagulante lúpico).

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el embarazo, y en particular en el período de 6 semanas del puerperio

Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Los síntomas de trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir:

Hinchazón unilateral de la pierna y/o pie o a lo largo de una vena de la pierna.
Dolor o sensibilidad en la pierna, que tal vez se advierta sólo al ponerse de pie o al caminar.
Aumento de la temperatura en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna.

Los síntomas de embolia pulmonar (EP) pueden incluir:

- **Aparición repentina de falta de aliento o respiración rápida injustificadas.**
- **Tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis.**
- **Dolor torácico agudo**
- **Aturdimiento intenso o mareo.**
- **Latidos cardíacos acelerados o irregulares.**

Algunos de estos síntomas (p. ej. falta de aliento, tos) son inespecíficos y se pueden confundir con acontecimientos más frecuentes o menos graves (p. ej. infecciones del tracto respiratorio).

Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, hinchazón y ligera coloración azul de una extremidad.

Si la oclusión se produce en el ojo, los síntomas pueden variar desde visión borrosa indolora, que puede evolucionar hasta pérdida de la visión. A veces la pérdida de la visión se puede producir casi de inmediato.

Riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)

Estudios epidemiológicos han asociado el uso de los AHCs con un aumento del riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio) o de accidente cerebrovascular (p. ej. Accidente isquémico transitorio, ictus). Los episodios tromboembólicos arteriales pueden ser mortales.

Factores de riesgo de TEA

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en usuarias de AHCs aumenta en mujeres con factores de riesgo. Stania está contraindicado si una mujer presenta varios factores de riesgo de

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

TEA o uno grave que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis arterial. Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC.

Tabla Factores de Riesgo TEA.

Factor de Riesgo	Comentario
Aumento de la edad.	En especial por encima de los 35 años.
Tabaquismo.	Se debe aconsejar a las mujeres que no fumen si desean utilizar un AHC. Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres de más de 35 años que continúan fumando que utilicen un método anticonceptivo diferente.
Hipertensión arterial.	
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC.Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. menos de 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser derivada a un especialista antes de tomar la decisión
Migraña.	Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de AHCs (que puede ser prodrómico de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata.
Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos.	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

Síntomas de TEA

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

- **Entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo.**
- **Dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación.**
- **Confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender.**
- **Dificultad repentina de visión en un ojo o en ambos.**
- **Cefalea repentina, intensa o prolongada sin causa conocida**
- **Pérdida del conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones.**

Los síntomas temporales sugieren que el episodio es un accidente isquémico transitorio (AIT).

Los síntomas de infarto de miocardio (IM) pueden incluir:

- **Dolor, molestias, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud en el tórax, brazo o debajo del esternón.**
- **Malestar que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago.**
- **Sensación de plenitud, indigestión o ahogo.**
- **Sudoración, náuseas, vómitos o mareo.**
- **Debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento.**
- **Latidos cardíacos acelerados o irregulares.**

En caso de sospecha o confirmación de TEV o de TEA, se suspenderá el anticonceptivo hormonal combinado. Deberá instaurarse anticoncepción adecuada a causa de la teratogenicidad de la terapia anticoagulante (cumarinas).

Tumores

Estudios epidemiológicos indican que el uso a largo plazo de anticonceptivos orales supone un factor de riesgo de desarrollo de cáncer del cuello uterino en mujeres infectadas con el virus del papiloma humano (VPH). Sin embargo, todavía es incierto el grado en que estos resultados son atribuibles a factores de confusión, por ejemplo, diferencias en el número de parejas sexuales o el uso de anticonceptivos de barrera. No hay datos epidemiológicos sobre el riesgo de cáncer del cuello uterino en usuarias de Stania.

En un metanálisis realizado sobre 54 estudios epidemiológicos se ha observado que existe un ligero incremento del riesgo relativo (RR=1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están empleando anticonceptivos orales combinados. Este incremento desaparece gradualmente durante los 10 años posteriores a haber dejado de emplear anticonceptivos orales combinados. El cáncer de mama es raro entre mujeres de menos de 40 años, por lo que el aumento en el número de cánceres de mama diagnosticados entre mujeres usuarias actuales o recientes de anticonceptivos orales combinados es pequeño en relación con el riesgo global de padecer cáncer de mama. Los cánceres de mama diagnosticados entre usuarias de anticonceptivos orales combinados tienden a ser menos avanzados clínicamente que los cánceres diagnosticados entre las mujeres que no los han empleado nunca. El incremento de riesgo observado puede ser debido a un diagnóstico más precoz de cáncer de mama entre las usuarias de anticonceptivos orales combinados, al efecto biológico de los anticonceptivos orales o a una combinación de ambos factores.

En raros casos se han observado tumores hepáticos benignos y aún más raramente malignos en usuarias de anticonceptivos orales combinados. En casos aislados, estos

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

tumores han originado hemorragia intraabdominal que supone una amenaza para la vida.

Por tanto, si en usuarias de Stania se presentase dolor epigástrico intenso, aumento del tamaño hepático o signos de hemorragia intraabdominal, el diagnóstico diferencial debe contemplar la posibilidad de existencia de un tumor hepático.

Alanina Aminotransferasa elevada

Durante los ensayos clínicos en pacientes tratados por infecciones de virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contienen ombitasvir /paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se produjeron elevaciones significativas de más de 5 veces el límite superior de alanina aminotransferasa, más frecuentes en mujeres que utilizaban medicamentos con etinilestradiol combinado como en los anticonceptivos hormonales combinados (AHC).

Otras patologías

En las mujeres con hipertrigliceridemia o antecedentes familiares de esta puede existir un aumento del riesgo de padecer pancreatitis durante el empleo de anticonceptivos hormonales. Durante el empleo de anticonceptivos hormonales se ha observado que muchas usuarias presentan pequeños aumentos de la tensión arterial, aunque raramente son clínicamente relevantes. No se ha establecido una relación definitiva entre el empleo de anticonceptivos hormonales y el desarrollo de hipertensión arterial clínica. Sin embargo, si durante el empleode Stania se desarrolla hipertensión clínicamente relevante, es prudente que el médico recomiende suspender el uso del anillo y tratar la hipertensión. Cuando se considere apropiado se puede reanudar el empleo de Stania si se consiguen valores de tensión arterial normales con el tratamiento antihipertensivo.

Los siguientes procesos pueden aparecer o agravarse en el curso del embarazo y durante el empleo de anticonceptivos hormonales, pero la evidencia de que exista una asociación con su uso no es concluyente: ictericia y/o prurito por colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de audición por otosclerosis; angioedema (hereditario).

Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden requerir la interrupción del empleo de Stania hasta que los marcadores de la función hepática se normalicen. La reaparición de una ictericia colestática y/o prurito relacionados con colestasis, que se presentaron por primera vez durante un embarazo o coincidiendo con el empleo previo de esteroides sexuales requiere la suspensión del anillo.

Aunque los estrógenos y progestágenos pueden alterar la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia de que sea necesario alterar el régimen terapéutico de las mujeres diabéticas que emplean anticoncepción hormonal. No obstante, estas mujeres requieren una cuidadosa supervisión médica durante el empleo de Stania, especialmente durante los primeros meses de uso.

Se ha notificado la primera aparición o agravamiento de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa con el empleo de anticonceptivos hormonales, pero la evidencia de una asociación con su uso no es concluyente.

Ocasionalmente, se puede presentar cloasma sobre todo en las mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia a presentar cloasma

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

deben evitar la exposición al sol o a las radiaciones ultravioleta mientras estén empleando Stania.

En los siguientes casos, puede ocurrir que la mujer no se pueda insertar Stania correctamente o que expulse el anillo: prolapso uterino, cistocele y/o proctocele, estreñimiento crónico o grave. En casos muy raros, se ha notificado que Stania ha sido insertado de forma inadvertida en la uretra, posiblemente alcanzando la vejiga. Por ello, debe tenerse en cuenta en diagnósticos diferenciales la posibilidad de una colocación incorrecta cuando hay síntomas de cistitis.

Durante el uso de Stania, la mujer puede experimentar ocasionalmente vaginitis. No hay indicios de que la eficacia de Stania se vea afectada por el tratamiento de la vaginitis o a la inversa.

En raras ocasiones, se han notificado casos de adhesión del anillo al tejido vaginal, siendo necesaria la intervención de un profesional sanitario para su extracción.

Efectos sobre las globulinas transportadoras: El componente estrógeno puede elevar las concentraciones de globulina transportadora de tiroxina, globulina transportadora de hormonas sexuales y la globulina transportadora de cortisol. La terapia de reemplazo con hormonas tiroideas o cortisol puede necesitar reajuste.

Síndrome de Shock Tóxico (SST): Casos de SST se han reportado por las usuarias de Stania.
El SST se ha asociado con los tampones y ciertos anticonceptivos de barrera, y, en algunos casos en los que las usuarias de NuvaRing también estaban usando tampones. No se ha establecido una relación causal entre el uso de Stania y SST. Si una paciente exhibe signos o síntomas de SST, consideren la posibilidad de este diagnóstico e iniciar una evaluación médica adecuada y el tratamiento.

Observe cuidadosamente a las mujeres con historia de depresión y discontinúe Stania si la depresión recurre o se empeora.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas que se han citado más frecuentemente en los ensayos clínicos con Etonogestrel / Etinilestradiol fueron cefalea, infecciones vaginales y flujo vaginal, cada una mencionada por un 5-6% de las mujeres.

Descripción de ciertas reacciones adversas

Se ha observado un aumento del riesgo de episodios trombóticos y tromboembólicos arteriales y venosos, entre ellos infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, accidentes isquémicos transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar, en mujeres que utilizan AHCs.

Se han notificado también otras reacciones adversas en mujeres que utilizan AHCs.

Las reacciones adversas que han sido notificadas en ensayos clínicos, estudios observacionales o durante el uso posterior a la comercialización del anillo de Etonogestrel / Etinilestradiol se listan en la tabla siguiente.

Se relacionan los términos MedDRA más apropiados para describir una determinada reacción adversa.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Todas las reacciones adversas se enumeran por la clasificación de órganos y sistemas y la frecuencia: frecuentes (= 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (= 1/1.000 a < 1/100), raras (= 1/10.000 a < 1/1.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

SISTEMA ORGÁNICO	FRECUENTES	POCO FRECUENTES	RARAS	FRECUENCIA NO CONOCIDA[1]
INFECCIONES E INFESTACIONES	Infección vaginal	Cervicitis, Cistitis, Infección del tracto urinario		
TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO				Hipersensibilidad
TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y DE LA NUTRICIÓN		Aumento de apetito		
TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS	Depresión, Libido disminuida	Labilidad afectiva, Alteración del humor, Cambios del estado de		
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO	Cefalea, Migraña	Mareo, Hipoestesia		
TRASTORNOS OCULARES		Alteración visual		
TRASTORNOS VASCULARES		Sofocos	Trombo-embolismo venoso Trombo-embolismo	
TRASTORNOS GASTRO INTESTINALES	Dolor abdominal, Náuseas	Distensión abdominal, Diarrea, Vómitos, Estreñimiento		
TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO	Acné	Alopecia, Eczema, Prurito, Erupción cutánea		Cloasma Urticaria
TRASTORNOS MUSCULO-ESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONJUNTIVO		Dolor de espalda, Espasmos musculares, Dolor en una		
TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS		Disuria, Tenesmo vesical, Polaquiuria		

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

TRASTORNOS DEL APARATO REPRODUCTOR Y DE LA MAMA	Mastalgia, Prurito genital femenino, Dismenorrea, Dolor pélvico, Flujo vaginal	Amenorrea, Molestias en las mamas, Aumento de tamaño de las mamas, Tumor de mama, Pólipo cervical, Sangrado coital, Dispareunia, Ectropión de cérvix, Enfermedad fibroquística de mama, Menorragia, Metrorragia, Molestias pélvicas, Síndrome premenstrual, Espasmo uterino,	Galactorrea	Trastornos del pene
TRASTORNOS GENERALES Y ALTERACIONES EN EL LUGAR DE ADMINISTRACIÓN		Fatiga, Irritabilidad, Malestar General, Edema, Sensación de cuerpo extraño		
EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS	Aumento de peso	Aumento de la presión arterial		
LESIONES TRAUMÁTICAS, INTOXICACIONES Y COMPLICACIONES DE PROCEDIMIENTOS TERAPÉUTICOS	Molestia por un dispositivo médico, Expulsión de un dispositivo anticonceptivo vaginal	Complicación relativa a un dispositivo contraceptivo, Rotura de dispositivo		

Listado de reacciones adversas basado en notificaciones espontáneas:

Se han notificado tumores dependientes de hormonas (por ejemplo, tumores hepáticos, cáncer de mama) asociados con el uso de AHCs.

Interacciones:

Pueden producirse interacciones con medicamentos o plantas medicinales que induzcan las enzimas microsomales, las cuales pueden causar un aumento del aclaramiento de las hormonas sexuales y pueden dar lugar a que se presente sangrado intermenstrual y/o fallo del anticonceptivo.

Medidas a tomar

La inducción enzimática ya se puede observar al cabo de unos pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se observa generalmente en unas pocas

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

semanas. Tras la suspensión del tratamiento farmacológico, la inducción enzimática puede continuar durante unas 4 semanas.

Tratamiento a corto plazo

Las mujeres tratadas con medicamentos o plantas medicinales que sean inductores enzimáticos deben utilizar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo además de Stania. Nota: Stania no debe utilizarse junto con un preservativo femenino, diafragma o capuchón cervical. El método de barrera debe utilizarse durante todo el tiempo del tratamiento farmacológico concomitante y durante los 28 días siguientes a su suspensión. Si la administración del fármaco concomitante continuara después de las 3 semanas del ciclo con anillo, se debe insertar inmediatamente el siguiente anillo sin dejar el intervalo habitual de descanso sin anillo.

Tratamiento de larga duración

En mujeres en tratamiento de larga duración con principios activos inductores de las enzimas hepáticas, se recomienda usar otro método fiable de anticoncepción no hormonal.

Las siguientes interacciones han sido publicadas en la literatura científica.

Sustancias que aumentan el aclaramiento de los anticonceptivos hormonales combinados.

Pueden producirse interacciones con medicamentos o plantas medicinales que induzcan las enzimas microsomales, concretamente las enzimas del citocromo P450 (CYP), las cuales pueden causar un aumento del aclaramiento, reduciendo las concentraciones plasmáticas de las hormonas sexuales, lo que puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales combinados, incluyendo Stania. Estos medicamentos incluyen fenitoína, fenobarbital, primidona, bosentan, carbamazepina, rifampicina, y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, algunos inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, ritonavir) e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (por ejemplo, efavirenz), y productos que contengan la planta medicinal Hierba de San Juan. Sustancias con efectos variables sobre el aclaramiento de los anticonceptivos hormonales combinados.

Cuando se administran conjuntamente con anticonceptivos hormonales, muchas de las combinaciones de los inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, nelfinavir) e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (por ejemplo, nevirapina), y/o combinaciones de medicamentos indicados para el tratamiento del virus (VHC) (por ejemplo, boceprevir, telaprevir), pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de los progestágenos, incluyendo etonogestrel, o estrógenos. En algunos casos el efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante.

Sustancias que disminuyen el aclaramiento de los anticonceptivos hormonales combinados.

La relevancia clínica de las interacciones potenciales con los inhibidores enzimáticos es aún desconocida. La administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina) o moderados (por ejemplo, fluconazol, diltiazem, eritromicina) puede aumentar las concentraciones séricas de estrógenos o progestágenos, incluyendo etonogestrel.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

En base a datos de farmacocinética, es improbable que los antimicóticos administrados por vía vaginal y los espermicidas afecten la eficacia anticonceptiva y la seguridad de Stania. Durante el uso concomitante de óvulos antimicóticos, la posibilidad de que el anillo se abra es ligeramente mayor.

Los anticonceptivos hormonales pueden interferir en el metabolismo de otros medicamentos, por lo que las concentraciones plasmáticas y tisulares podrían incrementar (p. ej. ciclosporina) o disminuir (p. ej. lamotrigina).

Interacciones Farmacodinámicas:

El uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina puede aumentar el riesgo de elevaciones de ALT.

Por tanto, las mujeres que tomen Stania deben cambiar a un método anticonceptivo alternativo (por ejemplo, los métodos anticonceptivos de progestágeno solo o métodos no hormonales) antes de iniciar el tratamiento con esta combinación de medicamentos. Stania puede utilizarse 2 semanas después de la finalización del tratamiento con esta combinación de medicamentos.

Pruebas de laboratorio

La utilización de anticonceptivos esteroideos puede afectar los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como son los parámetros bioquímicos de función, hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas transportadoras, (p. ej., globulina fijadora de corticosteroides y globulina fijadora de hormonas sexuales) fracciones lipídicas/lipoproteicas; los parámetros del metabolismo de los carbohidratos y parámetros de coagulación y fibrinólisis.

Por lo general, los cambios permanecen dentro de los límites normales de laboratorio.

Interacción con Tampones Higiénicos

Los datos farmacocinéticos muestran que el uso de tampones no presenta ningún efecto sobre la absorción sistémica de las hormonas liberadas por Stania. En raras ocasiones Stania puede expulsarse al extraerse un tampón.

Vía de administración: Intravaginal

Dosificación y Grupo etario:

Stania contiene 11,0 mg de etonogestrel y 3,474 mg de etinilestradiol. El anillo libera etonogestrel y etinilestradiol con un promedio de 0,120 mg de etonogestrel y 0,015 mg de etinilestradiol respectivamente, cada 24 horas, durante un periodo de 3 semanas.

Una vez insertado Stania se deja en la vagina durante 3 semanas seguidas. Es recomendable que la mujer revise regularmente la presencia de Stania en la vagina (por ejemplo, antes y después de mantener relaciones sexuales).

Stania debe extraerse después de 3 semanas de uso, en el mismo día de la semana en que fue insertado. Después de una semana de descanso se inserta un nuevo anillo (por ejemplo, si Stania se inserta en un miércoles aproximadamente a las 22.00 h, el anillo debe extraerse también en miércoles 3 semanas más tarde, aproximadamente a las 22.00 h. El miércoles siguiente se insertará un nuevo anillo).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

El sangrado por deprivación normalmente se inicia 2-3 días después de la extracción de Stania y puede no haber finalizado completamente en el momento de insertar el siguiente anillo.

Stania está indicado para mujeres en edad fértil. La seguridad y eficacia se ha establecido en mujeres entre 18 y 40 años de edad.

Uso con otros productos vaginales: Stania ® puede interferir con la colocación y posición correctas de ciertos métodos de barrera femeninos como diafragma, capuchón cervical o condón femenino. Estos métodos no deben utilizarse como métodos de respaldo con Stania®.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 9.1.2.0.N10

Adicionalmente, la Sala considera que el inserto debe ser allegado en la solicitud del registro sanitario ajustándose al presente concepto. .

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución Nº 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.6.3. TAKIPRIL

Expediente : 20172604
Radicado : 20191223978
No. intención : 2019003400
Fecha : 14/11/2019
Interesado : B. Braun Medical S.A.

Composición: Cada mililitro contiene 20 mg de Prilocaina

Forma farmacéutica: Solución estéril

Indicaciones:
Está indicado en adultos para la anestesia raquídea en intervenciones quirúrgicas de corta duración.

Contraindicaciones:
El uso de Takipril en niños menores de 6 meses está contraindicado debido al riesgo alto de desarrollar metahemoglobinemia. La inyección intravascular de Takipril 20 mg/mL está contraindicada. Takipril no se debe inyectar en zonas infectadas.

Precauciones y advertencias:
Advertencias:
Pacientes con porfiria aguda. Sólo se debe administrar Takipril cuando la indicación sea apremiante dado que este medicamento les puede precipitar la porfiria y se deben tomar todas las precauciones pertinentes

Precauciones:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Esclerosis múltiple, hemiplejia, paraplejia o trastornos neuromusculares; no obstante debe utilizarse con precaución. Se recomienda hacer una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo antes del tratamiento. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, la dosis máxima equivalente es 4 mL de Takipril; por tanto se considera esencialmente “exento de sodio".

Reacciones adversas:
Reacciones adversas serias:

Tipo RAM: depresion respiratoria
Frecuencia: Rara
Descripción: Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.

Reacciones adversas no serias:

Tipo RAM: vómitos
Frecuencia: Frecuente
Descripción: Trastornos gastrointestinales.

Interacciones:
La combinación de diversos anestésicos locales induce efectos adicionales que alteran el sistema cardiovascular y el SNC.

Vía de administración: Intratecal

Dosificación y Grupo etario:

Grupo etario: Adultos (20-59 Años)
Cantidad: 40
Unidad de medida: mg
Cada: 1
Unidad de tiempo: Única

Condición de venta: Venta bajo fórmula médica.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191223978
-

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.6.4. ASERTIA

Expediente : 20149208
Radicado : 20181160423 / 20191090945
Fecha : 16/05/2019
Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.
Fabricante : Pregna International LTD

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Composición:
Cada Dispositivo Intrauterino (DIU) contiene 52 mg de Levonorgestrel

Forma farmacéutica:
Dispositivo Intrauterino (DIU). Sistema Intrauterino de liberación hormonal- estéril

Indicaciones:
Anticoncepción en mujeres en edad fértil, entre 18-40 años.
Menorragia idiopática.
Profilaxis de la hiperplasia de endometrio.

Contraindicaciones:
Absolutas:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto
- Enfermedad maligna del tracto genital
- Hemorragia vaginal anormal no diagnosticada
- Resultados anormales en la citología
- Infecciones del tracto genital.
- Enfermedades de transmisión sexual durante los últimos 12 meses (excepto la vaginitis bacteriana, infección por herpes repetida, hepatitis B).
- Aborto con infecciones durante los últimos 3 meses
- Enfermedad pélvica inflamatoria aguda o recurrente.
- Malformaciones uterinas (congénitas o adquiridas)
- Embarazo conocido o sospecha de embarazo
- Endometritis posparto
- Cervicitis
- Anomalía uterina congénita o adquirida
- Condiciones asociadas con susceptibilidad incrementada a las infecciones
- Enfermedad hepática grave o tumor hepático

Precauciones y advertencias:

- El médico debe aclarar el concepto erróneo del paciente que Eloira/Asertia no protege contra la infección por VIH (SIDA) y otras enfermedades de transmisión sexual.
- Sangrado o manchado entre períodos puede ocurrir durante las primeras semanas después de la inserción. Si continúa o es severo se debe consultar a un médico.
- Se pueden producir calambres después de la inserción, generalmente durante un corto período de tiempo, pero pueden durar varias horas o incluso días. Esto puede aliviarse tomando tabletas analgésicas, usando compresas calientes en el abdomen y/o realizando ejercicio moderado.
- Se debe revisar periódicamente la presencia de los hilos sobresaliendo del cuello uterino, especialmente después de la menstruación. En caso de sospecha de expulsión, consultar al médico.
- Pasados los cinco años de uso, se deberá consultar al médico para continuar con una anticoncepción adecuada.
- Si hay dolor abdominal, dolor durante el coito, infecciones (como gonorrea), secreción anormal, fiebre, escalofríos, consultar a un médico.
- No se recomienda utilizar en mujeres lactando.
- Utilizar con precaución en mujeres que sufren de migraña, migraña focal con pérdida visual asimétrica u otros síntomas que indiquen isquemia cerebral transitoria, cefalea severa, aumento impotente en la tensión arterial o sospecha/confirmación de neoplasia dependiente de hormonas (cáncer de seno), o enfermedad arterial severa previa o activa como infarto del miocardio o embolia.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

- Utilizar con cuidado en mujeres con enfermedad cardiaca congénita o valvular que tengan riesgo de endocarditis. Se debe administrar profilaxis antibiótica con la inserción o remoción del DIU.
- Puede afectar la tolerancia a la glucosa. Los pacientes en riesgo deben ser observados.
- Se debe excluir una patología endometrial antes de la inserción del DIU.
- Puede haber un ligero aumento en el riesgo de padecer un evento tromboembólico.
- Si aparece ictericia, se sugiere retirar el DIU.
- Puede haber cambios en la visión o la tolerancia al uso de lentes de contacto. En caso que esto ocurra se deberá contactar con un oftalmólogo.
- Pacientes con antecedentes de depresión pueden recaer

Reacciones adversas:

- Incomodidad durante la colocación: puede causar mareos, debilidad, sangrado o calambres durante la colocación
- Expulsión
- Amenorrea: si dura por más de 6 semanas, se recomienda consultar a un médico.
- Los eventos adversos más comunes consisten en manchado, sangrado o aumento de la descarga vaginal.
- Los primeros meses (3-6 meses) puede ocurrir un patrón menstrual irregular, posteriormente la menstruación se vuelve más corta y leve.
- Muchas mujeres presentan calambres durante y después de la inserción que puede durar hasta 2 semanas.

Las reacciones adversas más frecuentemente asociadas al uso de sistemas hormonales intrauterinos con Levonorgestrel son las siguientes:

- Muy frecuentes (> 1/10): Cefalea, Dolor abomino-pélvico, Alteraciones en el patrón y la cantidad del sangrado menstrual, Manchado, Oligomenorrea o amenorrea. Vulvovaginitis y Secreción genital.

- Frecuentes (> 1/100 < 1/10): Migraña, Nauseas, Acné, Hirsutismo, Dolor de espalda, Infecciones del aparato genital superior femenino, Quistes ováricos, Dismenorrea, Mastalgia y Expulsión del sistema hormonal intrauterino.

- Poco frecuentes (> 1/1000 < 1/100): Alopecia

- Raras: (> 1/10000 < 1/1000): Perforación uterina.

Este tipo de reacciones adversas por lo general no son serias, son transitorias y no ameritan la suspensión del tratamiento.

Interacciones:
Eloira/Asertia es un sistema hormonal intrauterino que contiene una matriz activa de Levonorgestrel, cuyo principal mecanismo de acción es local. Por esta razón no se esperan interacciones medicamentosas sistémicas, asociadas al uso de Eloira/Asertia.

Sin embargo, se debe hacer mención de que el metabolismo de las progestinas se aumenta cuando se hace uso concomitante de medicamentos inductores de la actividad del citocromo p450. A la fecha, no se sabe si la eficacia anticonceptiva de los sistemas hormonales intrauterinos con Levonorgestrel, se llegase a afectar por el consumo de medicamentos inductores del citocromo p450 como anticonvulsivantes (Fenobarbital, Fenitoína o Carbamazepina) o antimicrobianos (Rifampicina, Rifabutina, Nevirapina, Efavirenz).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Vía de administración:
Intrauterina por vía vaginal

Dosificación y Grupo etario:
La pauta de administración de Levonorgestrel 52 mg, DIU/SIU hormonal, consiste en la inserción intrauterina de 1 dispositivo, en cualquier momento del ciclo, por parte de un profesional de la salud entrenado, que puede permanecer in útero por un periodo de hasta 5 años. Se deben tomar todas las medidas de antisepsia.

Inmediatamente tras la inserción el dispositivo comenzará a proveer protección contra el embarazo.

Preparación previa a la inserción:
Antes de insertar Eloira/Asertia, se recomienda que se informe al usuario sobre este método de anticoncepción y el proceso de inserción. Se deben usar técnicas asépticas en todo momento, incluido el uso de equipo y guantes estériles.

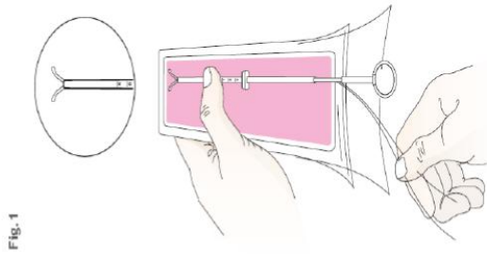
Antes de la inserción, la vagina y el cuello uterino deben limpiarse con una solución antiséptica.

El cuello uterino debe visualizarse mediante un espéculo y su labio anterior debe ser agarrado con un tenáculo. La tracción suave en el tenáculo va a tender a reducir el ángulo entre el cuello uterino y la cavidad endometrial y facilitará en gran medida la introducción del DIU. El tenáculo debe permanecer en el cuello uterino a lo largo de la inserción para que la tracción en el cuello uterino se pueda mantener. El DIU debe introducirse en la cavidad endocervical hasta que llegue al fondo.

Procedimiento de inserción:

- Asegurarse de que el brazo vertical del marco esté completamente dentro del tubo de inserción.
- Colocar el paquete sobre una superficie limpia, dura y plana. Abrir parcialmente el empaque plástico desde el extremo marcado como 'ABIERTO' aproximadamente hasta exponer el extremo inferior del tubo de inserción.
- Como se muestra en la Fig.1, mientras se sujeta firmemente el tubo con una mano, se debe tirar de los hilos hasta que los brazos estén doblados dentro del tubo de inserción.

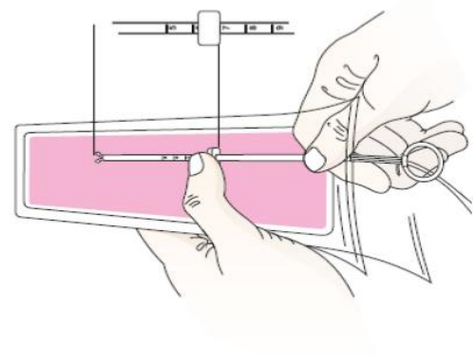
Figura 1.



Fijando la brida con una mano, mover el tubo de inserción como se muestra en la Fig. 2. Eloira/Asertia ahora está listo para la inserción. Retirar la cubierta restante del paquete y levantar el tubo cargado, manteniéndolo horizontal para que el marco o tubo no se caiga. Se deber cuidar que el conjunto no toque alguna superficie no estéril que pueda contaminarlo.

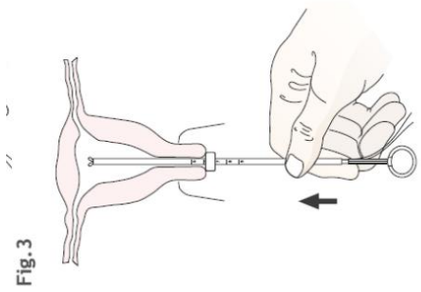
Figura 2.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co



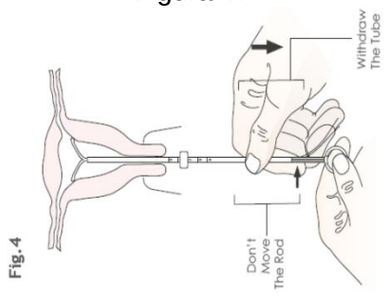
Suavemente, introducir Eloira/Asertia a través del canal cervical y avanzar hacia arriba hasta que la brida entre en contacto con el cuello uterino. La brida debe estar en el plano horizontal como se muestra en la Fig. 3.

Figura 3.



Sosteniendo el anillo, retirar el tubo de inserción como se muestra en la Fig. 4 para permitir la salida de la brida.

Figura 4.



Avanzar el tubo de inserción hasta que la brida toque el cuello uterino de nuevo. Eloira/Asertia ahora está en contacto con el fondo como se muestra en la Fig. 5.

Figura 5.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

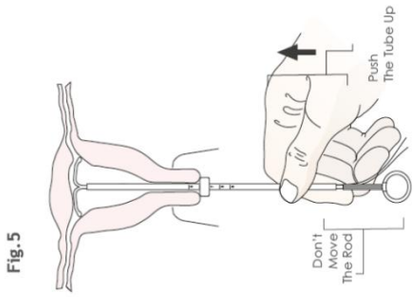


Fig.5

Para liberar el dispositivo completamente del tubo de inserción, sostener firmemente el anillo y retirar el tubo hacia el anillo, como se muestra en la Fig. 6.

Figura 6.

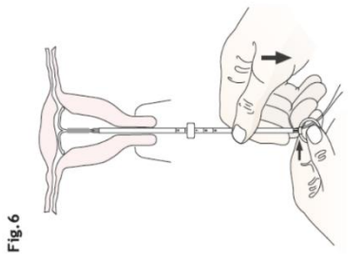


Fig.6

Retirar suavemente el anillo primero (sostener el tubo de inserción al quitar el anillo), y luego el tubo de inserción del cuello uterino. Cortar los hilos para que sobresalgan solo 3-4 cm en la vagina como se muestra en la Fig. 7.

Figura 7.

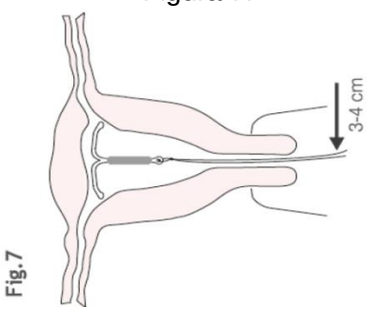


Fig.7

Eloira/Asertia debe ser removido por un proveedor de atención médica capacitado. Esto se puede hacer de manera fácil y segura en la clínica y toma solo unos minutos. La eliminación se efectúa tirando suavemente de uno de los hilos expuestos. La fuerza excesiva al tirar de los hilos podría provocar la rotura de éstos. Durante la extracción se pueden presentar calambres o sangrado.

Eloira/Asertia DIU (Dispositivo Intrauterino) /SIUH (Sistema Intrauterino Hormonal) debe estar protegido del calor, la luz del sol, el agua y las descargas mecánicas. Debería ser almacenado debajo de 30 ° C protegido de la luz solar directa y la humedad.

Grupo etario:
Indicado como método anticonceptivo en mujeres en edad fértil entre 18-40 años.

No existe ninguna indicación relevante para el uso de Eloira/Asertia antes de la menarquia y no se ha estudiado en mujeres mayores de 65 años.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Condición de venta:
Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019002926 emitido mediante Acta No. 04 de 2019 numeral 3.1.6.1, allegando la información de los estudios de bioequivalencia in vivo, con el fin de continuar con la aprobación de la Evaluación farmacológica de la nueva concentración para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.6.5. LAFAXIN®

Expediente : 20112109
Radicado : 2016095801 / 2016169260 / 2017077291 / 20191010769
Fecha : 23/01/2019
Interesado : Laboratorios Legrand
Fabricante : Laboratorios Liconsa S.A

Composición:
Tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 225 mg.
Tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 150 mg.
Tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 75 mg.
Tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 37.5 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada

Indicaciones:
Lafaxin® está indicado para el tratamiento de la depresión asociada con ansiedad. Para la prevención y recaida y para la recurrencia de la depresión. Tratamiento de la ansiedad generalizada, incluyendo el tratamiento a largo plazo. Tratamiento del trastorno de pánico, incluyendo el tratamiento a largo plazo.

Contraindicaciones:
Lafaxin® está contraindicado en:
Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia y menores de 18 años. Tratamiento concomitante con inhibidores de la MAO. Hipertensión persistente o no controlada. Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, los cuales requieren ajustes en la dosificación. Después de administrar el medicamento durante varios días, su supresión requiere un descenso gradual de la medicación. No administrar antes de 14 días después de haber suspendido los inhibidores de la MAO, ni administrar inhibidores MAO antes de 7 días de haber suspendido la venlafaxina. Debe establecerse un monitoreo periódico de la presión arterial.

Precauciones y Advertencias:
Suicidio / pensamientos suicidas o empeoramiento clínico:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

La depresión se asocia con un mayor riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produzca una remisión significativa. Dado que la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados hasta que se produzca dicha mejoría. La experiencia clínica indica que el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras etapas de la recuperación.

Otras enfermedades psiquiátricas para las que se prescribe venlafaxina también pueden estar asociados con un mayor riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estas condiciones pueden ser comórbidas con un trastorno depresivo mayor. Las mismas precauciones observadas en el tratamiento de pacientes con trastorno depresivo mayor debe ser observado, por tanto, al tratar a pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

Los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio, o aquellos que presentan un grado significativo de ideación suicida antes de comenzar el tratamiento, son conocidos por tener un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deben recibir una monitorización cuidadosa durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de fármacos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años de edad.

Seguimiento a los pacientes y, en particular aquellos con alto riesgo, debe acompañar a la terapia con medicamentos, especialmente al inicio del tratamiento y tras cambio de dosis. Los pacientes (y cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento, comportamiento o pensamientos suicidas clínica y cambios inusuales en el comportamiento y buscar consejo médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

Población pediátrica: La venlafaxina no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. Los comportamientos suicidas (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) se observaron con mayor frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos en comparación con los tratados con placebo. Si, sobre la base de la necesidad clínica, una decisión de tratar se adoptase no obstante, el paciente debe ser monitoreado cuidadosamente la aparición de síntomas de suicidio. Además, los datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes en relación con el crecimiento, la maduración y el desarrollo cognitivo y conductual.

Síndrome de serotonina:
Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, el síndrome de la serotonina, una condición potencialmente peligrosa para vida, puede ocurrir con el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros agentes que pueden afectar el sistema de neurotransmisión serotoninérgica (incluyendo triptanos, ISRS, IRSN, litio, sibutramina, St. hierba de San Juan [Hypericum perforatum], fentanil y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona y pentazocina), con agentes medicinales que afectan al metabolismo de la serotonina (tales como inhibidores de la MAO por ejemplo, azul de metileno), con precursores de serotonina (tales como suplementos de triptófano) o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina.

Síntomas del síndrome de la serotonina pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación , alucinaciones, coma), inestabilidad autónoma (por ejemplo , taquicardia , presión arterial lábil , hipertermia) , aberraciones neuromusculares (por ejemplo , hiperreflexia , falta de coordinación) y / o síntomas gastrointestinales (por ejemplo , náuseas , vómitos , diarrea) .

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

El síndrome de serotonina en su forma más severa, puede parecerse a NMS, que incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápida de los signos vitales y cambios del estado mental.

Si el tratamiento concomitante con venlafaxina y otros agentes que pueden afectar a los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos y / o dopaminérgicos se justifica clínicamente, se recomienda la observación cuidadosa del paciente, especialmente al inicio del tratamiento y aumenta la dosis.

No se recomienda el uso concomitante de venlafaxina con precursores de serotonina (como los suplementos de triptófano).

Glaucoma de ángulo estrecho:
Midriasis puede ocurrir en asociación con venlafaxina. Se recomienda que los pacientes con presión intraocular elevada o pacientes con riesgo de glaucoma agudo de ángulo estrecho (glaucoma de ángulo cerrado) ser estrechamente monitorizados.

Presión sanguínea:
Incrementos relacionados con la dosis en la presión arterial se han notificado con frecuencia con venlafaxina. En algunos casos, gravemente presión arterial elevada que requiere tratamiento inmediato ha sido reportado en la experiencia post-comercialización. Todos los pacientes deben ser examinados cuidadosamente para la hipertensión arterial y la hipertensión preexistente deben ser controlados antes de iniciación del tratamiento. La presión arterial debe ser revisado periódicamente, tras el inicio del tratamiento y después de aumentar la dosis. Se debe tener precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes puedan verse comprometidas por aumentos en la presión arterial, por ejemplo, aquellos con deterioro de la función cardíaca.

Ritmo cardiaco:
El aumento de la frecuencia cardíaca puede ocurrir, en particular con dosis más altas. Se debe tener precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes puedan verse comprometidas por aumentos en la frecuencia cardíaca.

Enfermedad cardíaca y el riesgo de arritmia:
La venlafaxina no ha sido evaluada en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o cardiopatía inestable. Por lo tanto, debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

En la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de prolongación del intervalo QTc, torsade de pointes (TdP), taquicardia ventricular y arritmias cardiacas fatales con el uso de venlafaxina, especialmente en caso de sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo de prolongación del intervalo QTc / TdP. El balance de riesgos y beneficios debe ser considerado antes de prescribir venlafaxina a pacientes con alto riesgo de arritmia cardiaca grave o prolongación de convulsiones QTc

Las convulsiones pueden ocurrir con el tratamiento con venlafaxina. Al igual que con todos los antidepresivos, venlafaxina debe introducirse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones, y los pacientes afectados debe vigilarse estrechamente. El tratamiento se debe interrumpir en cualquier paciente que desarrolle convulsiones.

Hiponatremia:
Los casos de hiponatremia y / o síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) pueden ocurrir con venlafaxina. Esta mayor frecuencia se ha reportado en pacientes con depleción de volumen o deshidratados. Los pacientes ancianos, pacientes que toman

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

diuréticos, y los pacientes que de otro modo son agotados-volumen pueden estar en mayor riesgo para este evento.

Sangrado anormal:
Los medicamentos que inhiben la recaptación de serotonina pueden conducir a la reducción de la función plaquetaria. Eventos relacionados con ISRS y IRSN uso sangrado ha situado entre los equimosis, hematomas, epistaxis, petequias y hemorragias gastrointestinales y hasta mortales. El riesgo de hemorragia puede aumentar en los pacientes que toman venlafaxina. Al igual que con otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, venlafaxina debe utilizarse con precaución en pacientes con predisposición a la hemorragia, incluidos los pacientes tratados con anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios.
Colesterol sérico:
Los aumentos clínicamente relevantes en el colesterol sérico se registraron en el 5,3% de los pacientes tratados con venlafaxina y el 0,0% de los pacientes tratados con placebo tratados durante al menos 3 meses en los ensayos clínicos controlados con placebo. La medición de los niveles de colesterol en suero se debe considerar durante el tratamiento a largo plazo.

Administración conjunta con agentes para la pérdida de peso

La seguridad y la eficacia de la terapia con venlafaxina en combinación con agentes de pérdida de peso, incluyendo fentermina, no se han establecido. No se recomienda la co-administración de venlafaxina y agentes de pérdida de peso. La venlafaxina no está indicado para la pérdida de peso solo o en combinación con otros productos.

Manía / hipomanía:
Mania / hipomanía se puede producir en una pequeña proporción de pacientes con trastornos del estado de ánimo que han recibido antidepresivos, incluyendo venlafaxina. Al igual que con otros antidepresivos, venlafaxina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes personales o familiares de trastorno bipolar.

Agresión:
La agresión puede ocurrir en un pequeño número de pacientes que han recibido antidepresivos, incluyendo venlafaxina. Esto ha sido reportado en virtud de iniciación, los cambios de dosis y la interrupción del tratamiento.

Al igual que con otros antidepresivos, venlafaxina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de agresión.

Interrupción del tratamiento:
Los síntomas de abstinencia cuando se interrumpe el tratamiento, son frecuentes, especialmente cuando se interrumpe de forma brusca. En los ensayos clínicos, los eventos adversos observados al interrumpir el tratamiento (se estrecha y post-Reducción) ocurrieron en aproximadamente el 31% de los pacientes tratados con venlafaxina y el 17% de los pacientes que tomaron placebo.

El riesgo de síntomas de retirada puede depender de varios factores, incluyendo la duración y la dosis del tratamiento y la tasa de reducción de la dosis. Mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y / o vómitos, temblores y dolor de cabeza son las reacciones notificadas con más frecuencia. Generalmente, estos síntomas son leves a moderados; sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves en intensidad. Por lo general ocurren dentro de los primeros días de interrupción del tratamiento, pero ha habido informes muy raros de estos síntomas en pacientes que han perdido inadvertidamente una dosis. Generalmente, estos síntomas son autolimitados y normalmente se resuelven en 2 semanas, aunque en algunos individuos pueden prolongarse (2-3 meses o más). Por lo tanto, se

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

aconseja que la venlafaxina se disminuya gradualmente cuando se interrumpe el tratamiento durante un período de varias semanas o meses, de acuerdo con las necesidades del paciente.

Acatisia / inquietud psicomotora:
El uso de venlafaxina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o preocupante, y la necesidad de movimiento, a menudo acompañada por la incapacidad para sentarse o permanecer de pie. Esto es más probable que ocurra dentro de las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes que desarrollan estos síntomas, el aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Boca seca:
La boca seca se informó en el 10% de los pacientes tratados con venlafaxina. Esto puede aumentar el riesgo de caries, y los pacientes deben ser advertidos sobre la importancia de la higiene dental.

Diabetes:
En los pacientes con diabetes, el tratamiento con un ISRS o venlafaxina puede alterar el control glucémico. Pueden necesitar ser ajustada de insulina y / o la dosis antidiabética oral.

Interacciones de prueba de laboratorio-drogas:

Pruebas de detección de inmunoensayo orina positivos falsos de la fenciclidina (PCP) y las anfetaminas han sido reportados en pacientes que toman venlafaxina. Esto es debido a la falta de especificidad de las pruebas de detección. Pueden esperarse resultados falsos positivos durante varios días después de la discontinuación de la terapia con venlafaxina. Pruebas de confirmación, como la cromatografía de gases / espectrometría de masas, distinguirán venlafaxina de PCP y las anfetaminas.

Potencial de obstrucción gastrointestinal
Debido a que el comprimido de liberación prolongada Venlafaxina AGP es indeformable y no cambia de forma perceptiblemente en el tracto gastrointestinal (GI), no debería normalmente ser administrado a pacientes con GI severa pre-existentes estrechamientos pacientes (patológicas o iatrogénicas) o en con disfagia o dificultad significativa para tragar los comprimidos. Se han notificado casos raros de síntomas obstructivos en pacientes con estenosis conocida, asociados con la ingestión de fármacos en formulaciones de liberación prolongada no deformables.

Debido al diseño de liberación prolongada del comprimido, Venlafaxina AGP comprimidos de liberación prolongada sólo deben usarse en pacientes que puedan tragar el comprimido entero

Venlafaxina AGP comprimidos de liberación prolongada contienen lactosa.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa LAPP no deben tomar este medicamento.

Reacciones Adversas:
Lafaxin® Las reacciones adversas que más comúnmente (> 1/10) se reportaron en los ensayos clínicos fueron: náuseas, sequedad de boca, dolor de cabeza y sudoración (incluyendo sudores nocturnos).

Las reacciones adversas se enumeran a continuación según la clasificación de órganos y frecuencia.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥1 / 10), frecuentes (≥1 / 100 a < 1/10), poco frecuentes (≥1 / 1.000 a < 1/100), raras (≥1 / 10.000 a < 1 / 1,000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema corporal	**Muy frecuente**	**Frecuente**	**Poco Frecuente**	**Raro**	**Frecuencia no conocida**
sangre y sistema linfático					Trombocitopenia, enfermedad de la sangre, incluyendo agranulocitosis, anemia aplásica, neutropenia, pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico					Reacción anafiláctica
Desórdenes endocrinos					Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH)
Trastornos metabólicos y nutricionales		Disminución del apetito			Hiponatremia
Desórdenes siquiatricos		estado de confusión, despersonalización, anorgasmia, disminución de la libido, nerviosismo, insomnio, sueños anormales	Alucinación, desrealización, agitación, orgasmo anormal (hembra), apatía, hipomanía, bruxismo		idea suicida y comportamiento suicida *, delirio, Agresión**
Desórdenes del sistema nervioso	Mareos, dolor de cabeza ***	Somnolencia, temblores, parestesia, hipertonía	Acatisia / Inquietud psicomotora, Síncope, mioclono, Coordinación, trastorno anormal Equilibrio, disgeusia	Convulsión	Síndrome neuroléptico maligno (SNM), síndrome serotoninérgico, trastornos extrapiramidales, incluyendo distonía y

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Sistema corporal	Muy frecuente	Frecuente	Poco Frecuente	Raro	Frecuencia no conocida
					discinesia, discinesia tardía
Enfermedad visual		Deficiencia visual, incluyendo visión borrosa, midriasis, trastornos de la acomodación			glaucoma de ángulo cerrado
Trastornos del oído y del laberinto		Tinitus			Vértigo
Enfermedad cardiaca		Palpitaciones	Taquicardia		Fibrilación ventricular, taquicardia ventricular (incluyendo torsade de pointes)
Enfermedad vascular		Hipertensión, vasodilatación (en su mayoría de color)	Hipotensión ortostática		Hipotensión, sangrado (sangrado de las mucosas)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Bostezo	Disnea		eosinofilia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Nausea, boca seca	Vómito, Diarrea, costipación	Hemorragia gastrointestinal		Pacreatitis
Trastornos hepatobialires					Hepatitis, funión anormal en test de hígado
Trastoros de la piel y tejido subcutáneao	Hiperhidrosis incluyendo sudor nocturno		Angioedema, reacción de fotosensibilidad, equimosis, erupción cutánea, alopecia		síndrome de Stevens - Johnson, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, prurito, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Disuria (principalmente dificultad para orinar),	Retención urinaria	Incontinencia urinaria	

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Sistema corporal	Muy frecuente	Frecuente	Poco Frecuente	Raro	Frecuencia no conocida
		Polaquiuria			
Aparato reproductor y trastornos mamarios		trastornos menstruales asociados con el aumento de la hemorragia o sangrado irregular (por ejemplo, la menorragia, metrorragia), trastornos de la eyaculación, disfunción eréctil			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia, fatiga, escalofríos			
En investigación		Incremento de Colesterol en sangre	Aumento o disminución de peso		Electrocardiograma QT prolongado, Tiempo de sangrado prolongado , prolactina en sangre aumentó

Interacciones:
Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO)

- Irreversible IMAO no selectivo

La venlafaxina no debe ser utilizado en combinación con inhibidores de la MAO irreversible no selectivo. Venlafaxina no debe iniciarse durante al menos 14 días tras la interrupción del tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo. Venlafaxina debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de iniciar el tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo.

- Reversible, selectivo inhibidor de la MAO-A (moclobemida)

Debido al riesgo de síndrome serotoninérgico, la combinación de venlafaxina con un IMAO reversible y selectiva, como la moclobemida, no se recomienda. Después del tratamiento con un inhibidor de la MAO reversibles, un tiempo de espera inferior a 14 días se puede utilizar antes de iniciar el tratamiento con venlafaxina. Se recomienda que la venlafaxina debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de iniciar el tratamiento con un IMAO reversible.

- Reversible, no selectivo IMAO (linezolid)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

El antibiótico linezolid es un IMAO reversible y no selectiva débil y no se debe administrar a los pacientes tratados con venlafaxina.

Reacciones adversas graves se han reportado en pacientes que habían interrumpido recientemente el tratamiento con un IMAO y empezó con venlafaxina, o han tenido recientemente el tratamiento con venlafaxina suspenderse antes de iniciar el tratamiento con un IMAO. Estas reacciones incluyeron temblor, mioclonía, sudoración, náuseas, vómitos, rubor, mareos, e hipertermia con cuadros semejantes al síndrome neuroléptico maligno, convulsiones y muerte.

El síndrome de serotonina
Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, el síndrome de la serotonina, una condición potencialmente peligrosa para la vida, puede ocurrir con el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros agentes que pueden afectar el sistema de neurotransmisión serotoninérgica (incluyendo triptanos, ISRS, IRSN, litio, sibutramina, St. hierba de San Juan [Hypericum perforatum]), fentanil y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona y pentazocina), con agentes medicinales que afectan al metabolismo de la serotonina (tales como inhibidores de la MAO por ejemplo, azul de metileno), con precursores de serotonina (tales como triptófano suplementos) o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina.

Si el tratamiento concomitante con venlafaxina y un ISRS, un SNRI o un agonista del receptor de la serotonina (triptanos) se justifica clínicamente, se recomienda la observación cuidadosa del paciente, especialmente al inicio del tratamiento y aumenta la dosis. No se recomienda el uso concomitante de venlafaxina con precursores de serotonina (como los suplementos de triptófano).

Sustancias activas sobre el SNC
El riesgo de usar venlafaxina en combinación con otras sustancias activas sobre el SNC no se ha evaluado de forma sistemática. En consecuencia, se recomienda precaución cuando se toma venlafaxina en combinación con otras sustancias activas sobre el SNC.

Etanol
La venlafaxina se ha demostrado no aumentar el deterioro de las habilidades motoras y mentales causados por etanol. Sin embargo, al igual que con todas las sustancias activas sobre el SNC, los pacientes deben ser advertidos de evitar el consumo de alcohol.

Los fármacos que prolongan el intervalo QT
El riesgo de prolongación del intervalo QTc y / o arritmias ventriculares (por ejemplo, TdP) se incrementa con el uso concomitante de otros medicamentos que prolongan el intervalo QTc. La coadministración de estos medicamentos debe evitarse.

Clases relevantes incluyen:

- Clase Ia y III antiarrítmicos (por ejemplo, quinidina, amiodarona, sotalol, dofetilida)
- Algunos antipsicóticos (por ejemplo, tioridazina)
- Algunos macrólidos (por ejemplo, eritromicina)
- Algunos antihistamínicos
- Algunos antibióticos quinolonas (por ejemplo, moxifloxacina)

La lista anterior no es exhaustiva y otros medicamentos individuales que se sabe aumentan significativamente el intervalo QT debe ser evitado.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Efecto de otros medicamentos sobre la venlafaxina

Ketoconazol (inhibidor de CYP3A4)

Un estudio farmacocinético con ketoconazol rápidos de CYP2D6 (EM) y los metabolizadores lentos (PM) dio como resultado el valor de AUC de venlafaxina (70% y 21% en sujetos CYP2D6 PM y EM, respectivamente) y O-desmetilvenlafaxina (33% y 23% en CYP2D6 PM y EM sujetos, respectivamente) tras la administración de ketoconazol. El uso concomitante de inhibidores del CYP3A4 (por ejemplo, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ketoconazol, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina) y venlafaxina pueden aumentar los niveles de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. Por lo tanto, se recomienda precaución si la terapia de un paciente incluye un inhibidor de CYP3A4 y venlafaxina de forma concomitante.

Efecto de venlafaxina sobre otros medicamentos

Litio
El síndrome serotoninérgico puede ocurrir con el uso concomitante de venlafaxina y litio.

Diazepam
La venlafaxina no tiene efectos sobre la farmacocinética y farmacodinamia de diazepam y su metabolito activo, desmetildiazepam. El diazepam no parece afectar a la farmacocinética de venlafaxina u O-desmetilvenlafaxina. No se sabe si existe una farmacocinética y / o interacción farmacodinámica con otras benzodiazepinas.

Imipramina
La venlafaxina no afectó a la farmacocinética de la imipramina y 2-OH-imipramina. Hubo un aumento dependiente de la dosis del AUC 2-OH-desipramina proporción de 2,5 a 4,5 veces cuando se administró venlafaxina 75 mg a 150 mg al día. La imipramina no afectó a la farmacocinética de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. La importancia clínica de esta interacción es desconocida. Se debe tener precaución con la coadministración de venlafaxina y la imipramina.

Haloperidol
Un estudio farmacocinético realizado con haloperidol mostró una reducción del 42% en el aclaramiento total oral, un aumento del 70% en el AUC, un incremento del 88% en la Cmáx, pero no hubo cambios en la vida media para el haloperidol. Esto debe tenerse en cuenta en los pacientes tratados con haloperidol y venlafaxina de forma concomitante. La importancia clínica de esta interacción es desconocida.

Risperidona
La venlafaxina aumentó el AUC de risperidona en un 50%, pero no alteró significativamente el perfil farmacocinético de la fracción total activa (risperidona más 9-hidroxi-risperidona). La importancia clínica de esta interacción es desconocida.

Metoprolol
La administración concomitante de venlafaxina y metoprolol a voluntarios sanos en un estudio de interacción farmacocinética tanto para los productos medicinales resultó en un aumento de las concentraciones plasmáticas de metoprolol en aproximadamente 30 a 40% sin alterar las concentraciones plasmáticas de su metabolito activo, α-hydroxymetoprolol. La relevancia clínica de este hallazgo en pacientes hipertensos es desconocida. Metoprolol no alteró el perfil farmacocinético de venlafaxina o de su metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina. Se debe tener precaución con la coadministración de venlafaxina y metoprolol.

Indinavir:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Un estudio farmacocinético con indinavir ha mostrado una disminución del 28 % en el AUC y una disminución del 36% en la Cmax de indinavir. Indinavir no afectó a la farmacocinética de venlafaxina y O - desmetilvenlafaxina. La importancia clínica de esta interacción es desconocida.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de Lafaxin® de acuerdo con la indicación a tratar es:

Posología:

Episodios depresivos mayores:

La dosis inicial recomendada de venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. Los pacientes que no responden a la dosis inicial de 75 mg / día pueden beneficiarse de aumentos de dosis hasta una dosis máxima de 375 mg / día. Aumenta la dosificación pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más. Si está justificado clínicamente debido a la gravedad de los síntomas, aumenta la dosis pueden realizarse a intervalos más frecuentes, pero no menos de 4 días.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, aumentos de la dosis deben hacerse sólo después de una evaluación clínica. La dosis efectiva más baja se debe mantener.

Los pacientes deben ser tratados durante un periodo suficiente de tiempo, generalmente de varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado periódicamente sobre una base de caso por caso. El tratamiento a largo plazo también puede ser apropiado para la prevención de la recurrencia de episodios depresivos mayores (MDE). En la mayoría de los casos, la dosis recomendada en la prevención de la recurrencia de MDE es el mismo que el utilizado durante el episodio actual.

Medicamentos antidepresivos deben continuar durante al menos seis meses tras la remisión.

Trastorno de ansiedad generalizada:
La dosis inicial recomendada de venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. Los pacientes que no responden a la dosis inicial de 75 mg / día pueden beneficiarse de aumentos de dosis hasta una dosis máxima de 225 mg / día. aumenta la dosificación pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, aumentos de la dosis deben hacerse sólo después de una evaluación clínica. La dosis efectiva más baja se debe mantener.

Los pacientes deben ser tratados durante un periodo suficiente de tiempo, generalmente de varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente, sobre una base de caso por caso.

Desorden de ansiedad social:
La dosis recomendada para la venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. No hay evidencia de que las dosis mayores confieren ningún beneficio adicional.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Sin embargo, en pacientes individuales que no responden a la inicial 75 mg / día, aumenta hasta una dosis máxima de 225 mg / día puede ser considerado. Aumento de la dosificación pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, aumentos de la dosis deben hacerse sólo después de una evaluación clínica. La dosis efectiva más baja se debe mantener.

Los pacientes deben ser tratados durante un periodo suficiente de tiempo, generalmente de varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente, sobre una base de caso por caso.

Trastorno de pánico:
Se recomienda que una dosis de 37,5 mg / día de venlafaxina de liberación prolongada puede utilizar durante 7 días. La dosificación debe ser aumentada a 75 mg / día. Los pacientes que no responden a la dosis / día 75 mg puedan beneficiarse de aumentos de dosis hasta una dosis máxima de 225 mg / día. El aumento de la dosificación puede realizarse a intervalos de 2 semanas o más.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, aumentos de la dosis deben hacerse sólo después de una evaluación clínica. La dosis efectiva más baja se debe mantener.

Los pacientes deben ser tratados durante un periodo suficiente de tiempo, generalmente de varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente, sobre una base de caso por caso.

Personas de edad avanzada:
Se considera necesario ningún ajuste específico de la dosis de venlafaxina en base a la edad del paciente. Sin embargo, se debe tener precaución en el tratamiento de las personas de edad (por ejemplo, debido a la posibilidad de insuficiencia renal, la posibilidad de cambios en la sensibilidad de neurotransmisores y la afinidad que ocurre con el envejecimiento). La dosis efectiva más baja se debe utilizar siempre, y los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente cuando se requiere un aumento de la dosis.

Población pediátrica:

La venlafaxina no está recomendada para uso en niños y adolescentes.
Los estudios clínicos controlados en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor no demostraron la eficacia y no apoyan el uso de venlafaxina en estos pacientes.
No se ha establecido la eficacia y seguridad de la venlafaxina para otras indicaciones en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, en general, se debe considerar una reducción de la dosis del 50 %. Sin embargo, debido a la variabilidad interindividual en el aclaramiento, individualización de la dosificación puede ser deseable.

Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática grave. Se recomienda precaución, y una reducción de la dosis en más del 50 % debe ser considerado. El beneficio potencial debe sopesarse frente a los riesgos en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática grave.

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Aunque es necesario que los pacientes con la tasa de filtración glomerular (TFG) entre 30-70 ml / minuto sin cambio en la dosis, se recomienda precaución. Para los pacientes que requieren hemodiálisis y en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml / min), la dosis debe reducirse en un 50 %. Debido a la variabilidad interindividual en el aclaramiento en estos pacientes, individualización de la dosificación puede ser deseable.

Síntomas de abstinencia al interrumpir el tratamiento con venlafaxina:

La interrupción brusca debe ser evitada. Cuando se interrumpe el tratamiento con venlafaxina, la dosis debe ser reducida gradualmente durante un período de por lo menos una o dos semanas con el fin de reducir el riesgo de reacciones de retirada. Si los síntomas intolerables tras una disminución de la dosis o la interrupción del tratamiento, restablecer la dosis prescrita previamente puede ser considerado. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis, pero a un ritmo más gradual.

Forma de administración:

Para uso oral.
Se recomienda que los comprimidos de venlafaxina de liberación prolongada tomarse con comida, aproximadamente a la misma hora cada día. Los comprimidos deben tragarse enteros con líquido y no se dividen, aplastados, se mastican o se disuelven.

Los pacientes tratados con comprimidos de venlafaxina de liberación inmediata pueden cambiar a venlafaxina comprimidos de liberación prolongada en una dosis diaria equivalente más cercano. Por ejemplo, comprimidos de venlafaxina de liberación inmediata de 37,5 mg dos veces al día pueden cambiar a venlafaxina comprimidos de liberación prolongada de 75 mg una vez al día. Los ajustes de dosis individuales pueden ser necesarios.

El comprimido de liberación prolongada no se deformará durante toda la digestión liberando el ingrediente activo y se elimina intacto en las heces.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2018020925, acorde al concepto emitido mediante Acta No. 08 de 2018, numeral 3.1.6.1, con el fin de:

- Aprobar el trámite solicitado teniendo en cuenta que la demora en la presentación de los documentos se trató únicamente de la dificultad de conseguirlos dado que aunque los productos están aprobados por otras autoridades regulatorias, los requisitos no son los mismos que se tienen en Colombia. Sin embargo, con la información que se presenta se completan y cumplen los requerimientos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.7. Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

3.1.7.1. TIROXIN 88

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Expediente : 20001113
Radicado : 20191080809
Fecha : 02/05/2019
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S
Fabricante : Laboratorios Siegfried S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 0.088 mg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

- **Allegar los perfiles de disolución con la validación analítica completa a los pH 1,2; 4,5 y 6,8 (resolución 1124 numeral 10.3 y 10.3.2.1). Tenga en cuenta que no está dando cumplimiento al cronograma presentado en el folio 52.**
- **Aclarar por qué en el protocolo presentado PRO-BXN –LEVO-001-V.01 de julio 2018 numeral 6.1.5.a, la prueba de especificidad hacen mención a cápsulas vacías, que no corresponde con el producto de interés que tiene forma farmacéutica tabletas.**
- **Allegar la prueba de solubilidad.**
- **Presentar una declaración firmada que confirme que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que se presenta para su registro, de conformidad al numeral 7.8 de la resolución 1124 de 2016.**
- **Allegar diligenciado el formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) código ASS-RSA-FM079.**

Este trámite está condicionado al concepto final del estudio in vivo de Bioequivalencia, con radicado 20181164323 expediente 19943979 producto Tiroxin 150mcg (Levotiroxina 150mcg), adicionalmente, debe dar cumplimiento con proporcionalidad de dosis para bioexención como lo establece la Resolución 1124 de 2016.

3.1.7.2. TIROXIN® 112

Expediente : 20001059
Radicado : 20191072839
Fecha : 17/04/2019
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S
Fabricante : Laboratorios Siegfried S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 0.112 mg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para el producto de la referencia.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

- **Allegar los perfiles de disolución y la validación analítica completa de los perfiles de disolución a los pH 1,2; 4,5 y 6,8 (resolución 1124 numeral 10.3 y 10.3.2.1). Tenga en cuenta que no está dando cumplimiento al cronograma presentado en el folio 52.**
- **Aclarar por qué en el protocolo presentado PRO-BXN –LEVO-001-V.01 de julio 2018 numeral 6.1.5.a; la prueba de especificidad hacen mención a cápsulas vacías, que no corresponde con el producto de interés que tiene forma farmacéutica tabletas.**
- **Allegar la prueba de solubilidad**
- **Presentar una declaración firmada que confirme que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que se presenta para su registro, de conformidad al numeral 7.8 de la resolución 1124 de 2016.**
- **Allegar diligenciado el formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) código ASS-RSA-FM079.**

Este trámite está condicionado al concepto final del estudio in vivo de Bioequivalencia, con radicado 20181164323 expediente 19943979 producto Tiroxin 150mcg (Levotiroxina 150mcg), adicionalmente debe dar cumplimiento con proporcionalidad de dosis para bioexención como lo establece la Resolución 1124 de 2016.

3.1.7.3. ZEMIMET® 50 MG/1000 MG TABLETAS RECUBIERTAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.
ZEMIMET® 50 MG/500 MG TABLETAS RECUBIERTAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Expediente : 20124789
Radicado : 2017037060
Fecha : 17/03/2017
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios / Stendhal Colombia S.A.S.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Gemigliptina 50 mg + 1000 mg de Clorhidrato de Metformina
- Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Gemigliptina 50 mg + 500 mg de Clorhidrato de Metformina

Forma farmacéutica : Tableta de liberacion prolongada

Indicaciones:
ZEMIMET® está indicado como adjunto a dieta y ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

ZEMIMET® puede ser administrado:

- En pacientes con un inadecuado control glucémico con la dosis máxima tolerada de Metformina sola.
- En combinación con Sulfonilurea en pacientes con un inadecuado control con una dosis máxima tolerada de Metformina y una Sulfonilurea.
- En pacientes que vienen recibiendo la combinación de Metformina y Gemigliptina en tabletas separadas.

Contraindicaciones y advertencias
ZEMIMET® está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a los ingredientes activos o a cualquiera de los excipientes
- No debe usarse especialmente en pacientes que han tenido cualquier reacción grave de anafilaxia a los inhibidores de dipeptidil peptidasa 4 (DPP4). cetoacidosis diabética, pre-coma diabético.
- Insuficiencia renal moderada y severa, insuficiencia o disfunción renal (es decir niveles de creatinina sérica > 135 umol/l en hombres y > 110 umol/l en mujeres)
- Condiciones agudas con el potencial de alterar la función renal, como:
  * Deshidratación
  * Infección severa
  * Choque
  * Administración intravascular de agentes de contraste yodados
- Enfermedad aguda o crónica que pueda causar hipoxia de tejidos, como:
  * Paro cardiaco o respiratorio
  * Infarto del miocardio reciente
  * Choque
- Insuficiencia hepática
- Intoxicación aguda con alcohol, alcoholismo
- Lactancia
- Diabetes mellitus tipo 1 y tampoco debe usarse para el tratamiento de la acetosis diabética.
- En niños y adolescentes menores de 12 años.

Precauciones y advertencias:
- Reacción de hipersensibilidad
- Pancreatitis aguda
- Uso con productos medicinales que causan hipoglucemia
- Artralgia severa e incapacitante
- Acidosis láctica
- Función renal
- Cirugía
- Administración de agentes de contraste yodados
- Todos los pacientes deberán continuar su dieta con una distribución regular de la ingesta de carbohidratos durante el día. Los pacientes con sobrepeso deberán continuar la dieta con restricción de energía.
- Se deberán realizar regularmente las pruebas usuales de laboratorio para el monitoreo de la diabetes.

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, para continuar con el trámite de solicitud de Registro Sanitario nuevo, solicita a la

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar si los estudios farmacocinéticos para los productos Zemimet® 50mg/500mg y Zemimet® 50mg/1000mg Tabletas recubiertas de liberación prolongada, compuestos por Gemigliptina y Metformina, aprobados mediante Acta No. 20 primera parte de agosto de 2016 numeral 3.12.8, dan cumplimiento a lo establecido en la Resolución 1124 de 2016 o si debe presentar nuevos estudios que demuestren la Bioequivalencia del producto dando cumplimiento a la Resolución mencionada. Lo anterior considerando que, por la forma farmacéutica y componente, la Resolución 1124 de 2016 establece que deben contar con estudios de Bioequivalencia y los productos no se encontraron registrados dentro del Listado publicado de medicamentos que cuentan con aprobación de estudios de Bioequivalencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.7.4. RANOZALINA 500

Expediente : 20160059
Radicado : 20191049217
Fecha : 18/03/2019
Interesado : Cipla LTD
Fabricante : Cipla LTD

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 500mg de Ranolazina

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la obtención del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

- **Aclarar si la solicitud corresponde a la evaluación de estudio in vitro para la concentración de 500 mg de Ranolazina tabletas de liberación prolongada o in vivo para la concentración de 1000 mg. Dado que mediante radicado 20191048435 presentó el estudio in vivo para la misma concentración (1000 mg). Así mismo, aclarar el diligenciamiento del formato de presentación de la información. Tenga en cuenta que el formato es muy claro en la información que se espera encontrar en el folio referido por el interesado, y en su caso, los folios reportados en el espacio de estudio in vivo corresponden al trámite del Radicado 20194048435.**

- **Especificar el tamaño de lote con el que se realizó el estudio in vitro e indicar cuál es el tamaño de lote industrial. Tenga en cuenta que de acuerdo con el numeral 7.3.1 de la Resolución 1124 de 2016, las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible se debe utilizar los lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda.

- **Allegar CVL o CPP proveniente de autoridades regulatorias de los países en los cuales se comercializa el producto Ranozalina tabletas de liberación prolongada 500 mg.**

- **Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio de perfiles de disolución se encontraba certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016 y/o la circular 100-0418-17. El centro debe estar certificado al momento de realizar el ensayo.**

- **En el folio 15407, menciona al principio activo Lenalidomida en el criterio del parámetro de precisión del método. Aclare a que principio activo hace referencia (Lenalidomida o Ranolazina), allegando los respectivos soportes de datos primarios de este parámetro.**

- **Allegar protocolo e informe final de validación de la metodología analítica para los perfiles de disolución completa para cada uno de los pHs (pH 1,2, pH 4,5 y pH 6,8) incluyendo todas las pruebas, entre ellas el efecto del filtro. Presentar los respectivos soportes instrumentales (mínimo 20%). Recuerde que la validación debe realizarse previo a los perfiles de disolución.**

- **Allegar metodología analítica empleada para cada uno de los perfiles de disolución, dado que no se evidencia las condiciones instrumentales ni el procedimiento analítico empleado.**

- **Allegar perfiles de disolución comparativos de Ranolazina 500 mg Tabletas de liberación prolongada de Cipla Ltd. (Lotes: ID64144, ID64143 y ID63657) para los pH 4.5 y 6.8 y medio de control de calidad, dado que solo se evidencia perfiles de disolución a pH 1.2 para estos lotes. Así mismo, allegar perfil de disolución a pH 1.2 para el Lote: ID64312, dado que solo se evidencia perfil de disolución a pH 4.5 y 6.8 para este lote. Recuerde que debe allegar perfiles de disolución completos para mínimo tres lotes del producto test (numeral 10.3.2.1 de la resolución 1124 de 2016).**

- **Allegar certificado de análisis del producto test, Ranolazina Tabletas de liberación prolongada 500 mg con números de Lotes: ID64144, ID64143, ID63657 de acuerdo con lo establecido en el numeral 7.3.1 de la Resolución 1124 de 2016; dado que estos lotes fueron empleados en el perfil de disolución (pH 1.2) de Ranolazina Tabletas de liberación prolongada 500 mg Vs. Ranolazina tabletas de liberación prolongada 1000 mg.**

- **Allegar certificado de análisis del producto (biolote) Ranolazina Tabletas de liberación prolongada 1000 mg con número de Lote: ID64142 de acuerdo con lo establecido en el numeral 7.3.1 de la Resolución 1124 de 2016; dado que este lote fue empleado en el perfil de disolución (pH 1.2) de Ranolazina Tabletas de liberación prolongada 500 mg Vs. Ranolazina Tabletas de liberación prolongada 1000 mg.**

- **Indicar cuáles fueron los tiempos utilizados en el cálculo del f2 para los pH 1,2, 4.5 y 6.8 de los folios 15349 a 15361 (numeral 10.6 de la Resolución 1124 de 2016).**

Tenga en cuenta que este trámite está vinculado al pronunciamiento final del Radicado 20191048435 que corresponde al producto RANOZALINA 1000 mg Tabletas de

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Liberación prolongada de Cipla Ltd. Una Bioexención basada en la proporcionalidad de dosis se podrá conceder cuando el estudio de equivalencia in vivo ha sido realizado y aprobado.

3.1.7.5. PREGABALINA CAPSULAS 300 MG

Expediente : 20063792
Radicado : 20191068798
Fecha : 11/04/2019
Interesado : Winthrop Pharmaceuticals de Colombia
Fabricante : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 300 mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

1. **Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio (Año 2013) se encontraba certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016. Toda vez que el certificado allegado en el folio 2967 corresponde a una fecha posterior a la realización del estudio (RESOLUÇÃO - RE No- 1.338, de 19 DE MAIO DE 2017).**
2. **Justificar por qué el tamaño del lote evaluado: P0730212 (6250 unidades) no es equivalente al tamaño del lote industrial establecido para el producto (62500 unidades) según consta en el formato de presentación información, toda vez que el producto corresponde a una renovación y se esperaría que el tamaño del lote del producto utilizado en los estudios in vitro correspondiera a un lote escala industrial.**
3. **Considerando que el estudio fue realizado en 2006, el interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco de acuerdo con lo establecido en el numeral 7.8 de la Resolución 1124 de 2016. Adicionalmente allegar certificación de la formula cualicuantitativa con la cual se desarrolló el estudio de Bioequivalencia.**
4. **Justificar técnicamente el tamaño de muestra empleado en el estudio dado que en el protocolo no se estableció un CV intrasujeto como referencia para el cálculo del tamaño muestral. Adicionalmente allegar información bibliográfica empleada para estimar el tamaño de la muestra del estudio de bioequivalencia realizado (numeral 7.2.1 de la Resolución 1124 de 2016).**
5. **Allegar la evaluación del parámetro de integridad de la dilución en la validación realizada de acuerdo con lo establecido en la guía de validación de métodos bioanalíticos de la EMA.**
6. **Allegar la evaluación del parámetro de estabilidad a largo plazo de acuerdo con lo establecido en el numeral 7.5 de la Resolución 1124 de 2016. Tenga en cuenta que las muestras QC deben ser almacenadas en el congelador bajo las mismas condiciones y por lo menos por el mismo tiempo de duración que las muestras del estudio.**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

7. **Allegar reanálisis de la corrida analítica del estudio de Bioequivalencia (incurred sample reanalyses), de acuerdo con lo establecido en el numeral 7.5 de la resolución 1124 de 2016.**
8. **Allegar 20% de los Cromatogramas de los sujetos que participaron en el estudio de bioequivalencia de acuerdo con lo establecido en el numeral 7.5 de la Resolución 1124 de 2016.**
9. **Allegar póliza del estudio realizado para el cubrimiento de los voluntarios en el estudio (numeral 6.1.3 de la Resolución 1124 de 2016).**

3.1.7.6. PREGABALINA 150MG CAPSULAS

Expediente : 20063794
Radicado : 20191072238
Fecha : 16/04/2019
Interesado : Winthrop Pharmaceuticals de Colombia
Fabricante : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 150 mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la renovación del Registro Sanitario del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

1. **Justificar el motivo por el cual no se realizó el estudio in vitro del producto test frente al biolote, es decir el lote P0730212, con el cual se realizó el estudio in vivo. Adicionalmente allegar los perfiles de disolución del biolote (Lote: P0730212) y demostrar la correlación respecto al lote empleado en el estudio in vitro del año 2018 (Lote: 8CL2588). Tenga en cuenta que el numeral 7.8 de la resolución 1124 de 2016 establece que es necesario reportar los resultados de los ensayos de disolución in vitro realizados a pH 1.2, 4.5 y 6.8 y en el medio de control de calidad QC, si es diferente.**
2. **Allegar una declaración firmada que confirme que el producto de prueba es idéntico al producto que se está presentando para el registro, de acuerdo con lo establecido en el numeral 7.8 de la resolución 1124 de 2016.**
3. **Allegar perfiles de disolución para los productos Pregabalina 150 mg Cápsulas y Pregabalina 300 mg cápsulas en el medio de control de calidad, de acuerdo con lo establecido en el numeral 10.3.2.1 de la resolución 1124 de 2016.**
4. **Allegar las secuencias de las corridas cromatográficas para los perfiles de disolución realizados para los diferentes pH y secuencia de los parámetros de la validación. Así mismo allegar los eventos de integración del método cromatográfico.**
5. **Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio in vitro se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

6. **El interesado debe tener en cuenta que el estudio de los perfiles de disolución del producto con concentración 150 mg, está vinculado al pronunciamiento del producto con concentración 300 mg (biolote).**

3.1.7.7. PREGABALINA 75 MG CAPSULAS

Expediente : 20063796
Radicado : 20191094261
Fecha : 20/05/2019
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.
Fabricante : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 75 mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la renovación del Registro Sanitario del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

1. **Certificación: Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio in vitro (Delivery technologies Laboratories S.A.S) se encontraba certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia en el momento de ejecución de dicho estudio. Lo anterior, de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016**
2. **Tamaño de lote: Justificar por qué el tamaño del lote EN04317 (13 Kg) no es equivalente al tamaño del lote industrial establecido para el producto (25 Kg) según consta en el expediente (radicado No. 2013071977), toda vez que el producto corresponde a una renovación y se esperaría que el tamaño del lote del producto utilizado en los estudios in vitro correspondiera a un lote escala industrial.**

   Debe tener en cuenta lo establecido en el numeral 7.3.1 que señala que "Las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes a escala industrial. Cuando esto no es posible, se pueden utilizar lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor, y que se fabrique con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda."
3. **Biolote: a) Justificar el motivo por el cual no se realizó el estudio in vitro del producto test frente al biolote (lote utilizado para realizar los estudios in vivo presentados con radicado No. 20191068798-Lote No. P0730212).**
   b) Allegar los perfiles de disolución del biolote (Lote: P0730212) y demostrar la correlación respecto al lote empleado en el estudio in vitro del año 2018 (Lote: 8CL2588).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

4. **Declaración: El interesado debe allegar una declaración firmada que confirme que el producto de prueba es idéntico al producto que se está presentando para el registro, de acuerdo con lo establecido en el numeral 7.8 de la resolución 1124 de 2016.**
5. **Perfiles de disolución: Allegar perfiles de disolución para los productos Pregabalina 75 mg Cápsulas y Pregabalina 300 mg cápsulas en el medio de control de calidad, de acuerdo con lo establecido en el numeral 10.3.2.1 de la resolución 1124 de 2016.**
6. **Perfiles de disolución: Considerando que las corridas cromatográficas del producto test (pregabalina 75 mg) y referencia (pregabalina 300 mg), es realizada en fecha diferentes deberá demostrar que las mediciones de disolución fueron realizadas en las mismas condiciones de prueba (numeral 10.6 de la Resolución 1124 de 2016), razón por la cual deberá:**

a) **Aclarar los equipos de disolución empleados para los perfiles de disolución del producto test y referencia con los respectivos soportes de las condiciones de las pruebas de disolución.**
b) **Allegar informes de calificación de los equipos de disolución utilizados.**

7. **Secuencias: Allegar las secuencias de las corridas cromatográficas para los perfiles de disolución realizados para los diferentes pH y secuencias de los parámetros de la validación. Así mismo allegar los eventos de integración del método cromatográfico.**

Tenga en cuenta que este trámite está vinculado al pronunciamiento final del radicado: 20191068798. Una bioexención basada en la proporcionalidad de dosis se podrá conceder cuando: Un estudio de equivalencia in vivo ha sido realizado y aprobado para al menos una de las concentraciones de la formulación.

3.1.7.8. AZACYT (AZACITIDINA) 100 MG

Expediente : 20097294
Radicado : 20181250327 / 20191086873 / 20191102095 / 20191182687
Fecha : 18/09/2019
Interesado : Xinetix Pharma
Fabricante : Intas Pharmaceuticals Limited

Composición: Cada vial contiene 100 mg de Azacitadina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019003947 emitido mediante Acta No. 05 de 2019 numeral 3.1.7.9, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dió respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 05 de 2019 numeral 3.1.7.9 la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia entre el producto Azacyt (azacitidina 100mg) polvo para inyección cuando se emplea como suspensión de aplicación subcutánea con fabricante Intas Pharmaceuticals, India, frente al producto de referencia Vidaza (azacitidina 100mg) fabricado por Baxter Oncology GMBH para Celgene Corporation Summit.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

El interesado debe dar respuesta al llamado de revisión de oficio emitido bajo radicado 20191182687 del 18/09/2019.

3.1.7.9. PREJOTAC® 5 MG CAPSULAS

Expediente : 20052592
Radicado : 20181219906 / 20191096580
Fecha : 22/05/2019
Interesado : Alkem Laboratories LTD
Fabricante : Alkem Laboratories LTD

Composición: Cada cápsula contiene 5 mg de Tacrolimus

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019002928 emitido mediante Acta No. 38 de 2018 numeral 3.1.7.8, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento del Acta No. 38 de 2018 SEM, numeral 3.1.7.8., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de Bioequivalencia para el producto tacrolimus cápsula 5 mg, Fabricante: Alkem Laboratories LTD versus el producto de referencia Prograf® (tacrolimus cápsula 5 mg) de Astellas Pharma Us, por cuanto:

- **El número de voluntarios es menor al considerado para este producto con principio Tacrolimus, activo de estrecho margen terapéutico, considerando el coeficiente de variación. Adicionalmente presenta inconsistencia de poder estadístico de Cmax indica 97.92% y 41.92%, presentado en las tablas 12 y 2 (folio 75, 119 y 121), lo cual no es procedente para productos de estrecho margen terapéutico.**
- **En el estudio se eliminaron datos de los voluntarios 21, 25 y 29 por valores atípicos estadísticos, no dan cumplimiento con la Resolución 1124 numeral 7.2.3 "exclusión de datos" no es aceptable la exclusión de datos por razones estadísticas o farmacocinéticas.**
- **No allega la validación de la técnica analítica completa, no se evidencia prueba de selectividad. Numeral 7.5 resolución 1124 de 2016.**
- **Presenta diferencia en el tamaño de lote 150.000 cápsulas, que allegó en el dossier de la renovación mediante radicado 20181164244 del 15/08/2018 frente al tamaño del lote manifestado en el estudio que corresponde a 10.000 unidades; con ello no cumple lo establecido en la Resolución 1124 de 2016, numeral 7.3.1: "*Las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible, se pueden utilizar lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda*."**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

No se evidencia que el interesado allegue soporte de un nuevo estudio de bioequivalencia para el tamaño de lote de producción.

Adicionalmente se recomienda negar los perfiles de disolución para bioexención por proporcionalidad de dosis para los productos Tacrolimus cápsula de 1 mg y 0,5 mg fabricante: Alkem Laboratories LTD por cuanto:

- **El estudio in vivo de bioequivalencia no tiene concepto de aprobado.**
- **La validación de la técnica analítica no se allegó completa, no presenta precisión intermedia en diferente día y no se evidencian los datos primarios.**

Finalmente, el interesado debe dar cumplimiento al llamado a revisión de oficio bajo el radicado 20191090222 del 15/05/2019.

3.1.7.10. GEFINEX ®

Expediente : 20165119
Radicado : 20191117537
Fecha : 20/06/2019
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Synthon Hispania, S.L.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 250 mg de Gefitinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

1. **Allegar estudio in vitro de administración del producto por sonda nasogástrica, teniendo en cuenta que en Guías Internacionales de realización del estudio de Gefitinib tabletas, como FDA y EMA, además del estudio in vivo solicitan realizar un estudio cuando el producto es administrado por sonda nasogástrica y teniendo también en consideración que el Innovador Iressa ® en su ficha técnica o resumen de las características del producto, en la forma de administración establece que la dispersión puede ser administrada también a través de sonda nasogástrica o de gastrostomía.**
2. **Allegar los resultados estadísticos en intervalo de confianza del 90% para AUC 0-∞, siguiendo lo establecido en el numeral 7.4.7 de la Resolución 1124 de 2016. Parámetros a ser evaluados: El área bajo la curva de la gráfica concentración vs tiempo de plasma, suero o sangre desde el tiempo cero hasta el tiempo infinito (AUC 0- ∞). Adicionalmente allegar la información respecto a la potencia estadística obtenida con el estudio.**

3.1.7.11. LENALIDOMIDA

Expediente : 20164374
Radicado : 20191108945
Fecha : 10/06/2019

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Interesado : Al Pharma S.A.
Fabricante : Reliance Life Sciences PVT. LTD

Composición: Cada cápsula de gelatina dura contiene 25 mg Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la obtención del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

- **Aclarar cómo fue evaluado el parámetro de límite de cuantificación en la evaluación In vitro (Bioexención). Adjuntar los resultados obtenidos (cromatogramas completos: áreas, tiempos de retención, etc) y el criterio de aceptación para la evaluación dentro de la validación.**
- **Con el fin de reproducir los resultados promedios presentados en los perfiles de disolución, favor adjuntar las tres tablas y los tres perfiles comparativos del estudio in vitro a cada uno de los pH´s: 1,2; 4,5 y 6,8, donde se indiquen los respectivos porcentajes de cada una de las 12 muestras utilizadas en el ensayo de cada pH, tanto para medicamento test (lote A0514CB) como para medicamento de referencia (Lotes: RLCN0416A y RLCNO616A) a cada uno de los tiempos de muestreo reportado (10, 15, 20, 30 y 45 minutos).**

3.1.7.12. CIMERIS 0.5 MG
CIMERIS 1 MG
CIMERIS 5 MG

Expediente : 20158884
Radicado : 20191031801
No. Intención : 2019001905
Fecha : 22/02/2019
Interesado : Scandinavia Pharma LTDA
Fabricante : Intas Pharmaceuticals Limited

Composición:

- Cada Cápsula dura contiene 0.5 mg de Tacrolimus
- Cada Cápsula dura contiene 1 mg de Tacrolimus
- Cada Cápsula dura contiene 5 mg de Tacrolimus

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Composición cualicuantitativa: Revisadas las fórmulas cualicuantitativas adjuntas en CVLs y fórmulas cualicuantitativas allegadas, se observa que no existe consistencia en las mismas, por tanto, se solicita aclarar la composición del producto cápsulas de Tacrolimus 5, 1 y 0.5 mg para los cuales presenta los estudios in vivo e in vitro.

De la misma manera, se solicita allegar de forma tabulada la comparación de las 3 fórmulas expresadas en mg y porcentaje. Tenga en cuenta que, para aplicar a la bioexención por proporcionalidad de dosis, deberá dar cumplimiento a lo establecido en el numeral 10.3 de la Resolución 1124 de 2016. En caso de no cumplir con el criterio de proporcionalidad de dosis, deberá allegar el estudio in vivo para la concentración menor.

Estudio in vivo:

Tamaño lote P06758: De acuerdo con el certificado de análisis presentado el tamaño de lote es de 15000 unidades. Aclarar si este tamaño del lote corresponde a un lote piloto o a un industrial.

Tenga presente lo establecido en numeral 7.3.1 de la Resolución 1124 de 2016 que establece: "Las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible, se pueden utilizar lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda.".

Declaración: Considerando la fecha de realización del estudio de bioequivalencia in vivo, allegar declaración firmada en la cual se certifique que el producto test tacrolimus 5 mg para el cual está presentando los estudios in vivo corresponde exactamente a la del producto objeto de la solicitud de registro presentada en esta radicación y que no se han producido cambios como por ejemplo en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco (Numeral 7.8 de la Resolución 1124 de 2016).

Diseño del estudio: justificar las razones de la población seleccionada considerando lo establecido en el numeral 7.2.4 de la Resolución 1124 de 2016.

Determinación del tamaño muestral: Teniendo en cuenta que en folio 61 del archivo "2. BE vol 1_249695.pdf "se señala el texto que la muestra fue determinada usando una variación intraindividual basada en datos in-house, se solicita por favor allegar los resultados de estos estudios. De la misma manera, se solicita allegar copia de literatura en la cual se confirme la variación intraindividual con estos mismos valores o cercanos. Dicha literatura debe provenir de revistas indexadas y de reconocimiento internacional.

TGA-ANVISA: a) Revisada la documentación se observa que se prepararon dossiers para los mercados de Australia y Brasil, favor indicar el status del sometimiento en

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

esos países y allegar evidencia de que el producto manufacturado por el fabricante aquí solicitado ha sido licenciado para su uso en estos países.

De otro lado, confirmar si el producto cuenta con aprobación en alguno de los países de referencia establecidos en el Decreto 677 de 1995.

Determinación poder estadístico: Allegar cálculo para determinar el poder estadístico de los parámetros Cmax, AUC0-t y AUC 0-infinito.

Allegar los resultados de concentración plasmática versus tiempo para cada uno de los sujetos de forma tabulada en archivo Excel.

Estudios in vitro:

Considerando que los perfiles de disolución presentados fueron realizados usando medios con tensoactivo y no han sido realizados en el mínimo de pHs que establece la norma, (1.2, 4.5 y 6.8), se solicita al interesado allegar los perfiles de disolución comparando el biolote vs tacrolimus de 0.5 mg y 1 mg en las condiciones establecidas en la Resolución 1124 de 2016, esto es condiciones de pH de los tampones, medio de control de calidad, rpm, etc. En caso de utilizar nuevamente los perfiles en medios con tensoactivos deberá presentar adicionalmente los perfiles de disolución en ausencia de dicho tensoactivo y presentar la justificación de la elección y concentración de surfactante.

Recuerde adicionalmente que deberá allegar la validación de la metodología analítica de cuantificación del activo disuelto en los tres pH con y sin tensoactivo.

Allegar los resultados tabulados de cada una de las tabletas disueltas en los diferentes medios de disolución junto con el cálculo de F2.

3.1.7.13. LAMETEC 100 MG

Expediente : 19963314
Radicado : 2017177031 / 20181161670 / 20181209544 / 20191101504
Fecha : 29/05/2019
Interesado : Pint Pharma Colombia S.A.S
Fabricante : Cipla LTD

Composición: Cada tableta contiene 100 mg de Lamotrigina

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2019007647 emitida mediante Acta No. 35 de 2018 numeral 3.1.7.5, con el fin de:

Tener en cuenta cada uno de los argumentos expuestos y los anexos presentados en el recurso de reposición, donde se envidencia el completo cumplimiento con la resolución 1124 de 2016 para los estudios de los perfiles de disolución de la molécula Lamotrigina, en los productos Lametec 25, 50 y 100 mg siendo similares al producto Lametec 200 mg, el cual ya cuenta con aprobación para los estudios de bioequivalencia por parte del Invima mediante resolución 2017007679 del 24 de febrero de 2017.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 35 SEM de 2018, numeral 3.1.7.5.

Lo anterior, por cuanto el interesado no allegó la validación de la metodología analítica para la cuantificación del producto disuelto a los pH 4.5 y 6.8, lo cual no permite concluir con evidencia objetiva que el procedimiento analítico empleado era apto para la determinación de los perfiles de disolución a las condiciones de pH señaladas.

3.1.7.14. SIL - NORBORAL ® 5 MG / 1000 MG

Expediente : 20040262
Radicado : 2017047259 / 20191027897 / 20191160029
Fecha : 20/08/2019
Interesado : Procaps S.A.
Fabricante : Laboratorios Silanes S.A. de C.V.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 1000 mg de Metformina Clorhidrato + 5 mg de Glibenclamida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019007105, con el fin de continuar con la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la renovación del Registro Sanitario del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dió respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 17 de 2017 SEMPB, numeral 3.2.26., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Sil-Norboral (Glibenclamida 5mg / Metformina 1000mg) tabletas fabricado por Laboratorios Silanes S.A. frente al producto de la referencia Glucovance de Merck Santé S.A.S Francia.

3.1.7.15. HYDROXYUREA 500 MG CAPSULAS

Expediente : 19901625
Radicado : 20191150869
Fecha : 06/08/2019
Interesado : Al Pharma S.A.
Fabricante : Haupt Pharma Amareg, GMBH

Composición: Cada cápsula dura contiene Hidroxiurea (Hidroxicarbamida)

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Producto de referencia: El nombre del producto de referencia utilizado no corresponde con el declarado en el Orange book ni la Resolución 1124 de 2016 (Anexo técnico No. 2 de la Resolución 1124 de 2016) (Hydrea). Allegar evidencia que pruebe que el producto de referencia utilizado corresponde exactamente al mencionado en la Resolución 1124 de 2016, es decir al innovador.

Diseño del estudio: Debe justificar desde el punto de vista técnico, científico y ético, la realización del estudio en sujetos sanos teniendo en cuenta los aspectos de seguridad a los cuales se expone a los voluntarios tras la administración del producto y las recomendaciones de la FDA con relación al diseño sugerido para estudios in vivo con cápsulas de hidroxiurea.

Productos test: Teniendo en cuenta el diseño del estudio en el cual se están evaluando dos productos test: a) aclarar cuál de los dos productos corresponde al producto con la formulación para Colombia (standard product o Halal-compliant product) b) allegar la composición de cada uno de ellos. c) aclarar fabricante y tamaño de lote de los mismos d) Para el producto test a comercializar en Colombia, allegar declaración firmada en la cual se certifique que el producto test para el cual está presentando los estudios in vivo corresponde exactamente a la del producto objeto de la solicitud de registro presentada en esta radicación (numeral 7.8 de la Resolución 1124 de 2016).

En cuanto al tamaño de lote debe tener en cuenta lo establecido en la Resolución 1124 de 2016, numeral 7.3.1

Certificación centros: En consistencia con lo establecido en Resolución 1124 de 2016 (artículo 5), allegar la certificación de los centros en los cuales se llevaron a cabo las etapas clínica, analítica y estadística.

Tamaño muestral: Teniendo en cuenta que en folio 435 señala el texto que la muestra ha sido determinada usando una variación intraindividual la cual fue obtenida a partir de estudios de bioequivalencia previos de Medac, se solicita por favor allegar los resultados de estos estudios. De la misma manera, se solicita allegar copia de literatura en la cual se confirme la variación intraindividual con este mismo valor o cercano. Dicha literatura debe provenir de revistas indexadas y de reconocimiento internacional.

Certificados de análisis producto test y referencia: Con el fin de verificar que la diferencia entre la potencia (concentración del principio activo en el medicamento) del producto test (producto a renovar) y referencia no supere el 5%, debe allegar CoA para producto test y referencia. Lo anterior, de acuerdo con el numeral 7.3.2 de la Resolución 1124 de 2016.

Comité de ética: Allegar carta de aprobación del comité de ética del protocolo presentado en esta radicación.

Aumento número sujetos estudio: Teniendo en cuenta que el número de sujetos con el cual se inició el estudio fue incrementado con relación al reportado en el protocolo: a) justificar esta enmienda. b) allegar la carta de aprobación del comité de ética donde aprobaron esta enmienda al protocolo c) allegar copia del protocolo que incluye esta enmienda.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Consentimiento informado: Allegar copia del consentimiento informado, bien sea traducido al inglés o español.

Fase estadística: Teniendo en cuenta que el análisis estadístico es realizado por el sponsor, por favor aclarar cómo se manejó el posible conflicto de intereses. De la misma manera, debe allegar calificación de la persona responsable de ejecutar la etapa estadística.

Base EudraCT: Allegar evidencia de que el estudio se encuentra registrado en la base EudraCT, tal como se señala en la información presentada.

Reporte de validación bioanalítica: El interesado allegó informe del plan de validación, por favor allegar reporte de validación.

Tiempo de lavado: Teniendo en cuenta la información presentada en la cual se señala que habrá un período de lavado que oscila entre 3 y 7 días y atendiendo a lo establecido en el numeral 7.4.4 de la Resolución 1124 de 2016, por favor confirmar fecha de cada una de las dosificaciones para los productos test y referencia en cada secuencia y periodo establecidos para la administración del producto.

3.1.7.16. ALITIDINA

Expediente : 20147498
Radicado : 20181133825 / 20191010911
Fecha : 23/01/2019
Interesado : Al pharma S.A.
Fabricante : Shilpa Medical Limited

Composición: Cada vial contiene 100 mg de Azacitidina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la obtención del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora que el interesado debe:

1. **Revisada la información allegada se evidencia que el producto test no tiene la misma fórmula cuali-cuantitativa del producto de referencia por lo cual no podría establecer bioequivalencia a través de un estudio in vitro.**
2. **El interesado debe aclarar la función del acetonitrilo en la formulación dado su potencial tóxico.**
3. **De acuerdo a lo indicado por el interesado en el formato de presentación, el producto test se comercializa en Estados Unidos y Europa, se debe allegar soportes de estas autorizaciones.**
4. **Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.**
5. **Allegar los resultados de la comparación entre el producto de estudio y el comparador con un rango de aceptación del 10% (90-111.11%) con la transformación logarítmica de los datos para cada prueba realizada.**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

3.1.7.17. GABAPENTINA 300 MG CAPSULAS

Expediente : 20133310
Radicado : 2017130338 / 20191003186 / 20191162005
Fecha : 22/08/2019
Interesado : Laboratorios Laproff
Fabricante : Laboratorio Profesional Farmacéutico Laproff S.A.

Composición: Cada cápsula dura contiene 300 mg de Gabapentina

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018012584 y anexo al expediente, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo / in vitro para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de Comisión Revisora, recomienda no aceptar el estudio de bioequivalencia. Lo anterior, por cuanto una vez el interesado aclaró las fechas de la etapa clínica (2015), de la validación (abril 2016) y de la etapa analítica (abril de 2016), se verifica que la estabilidad no se realizó en un tiempo igual o mayor al tiempo en el cual fueron almacenadas las muestras de los voluntarios (Resolución 1124 de 2016, anexo 1, numeral 7.5), desde que se obtuvieron las muestras (2015), hasta su cuantificación (2016), es decir un año, sólo se evidencia estabilidad de 1 mes (folio 1776 del radicado inicial), por lo tanto, los resultados no serían confiables.

Adicionalmente, la Resolución 1124 de 2016, anexo 1, numeral 7.3.1, indica que las muestras deben ser tomadas de lotes de escala industrial o de lotes piloto, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor. El interesado no allega soporte del tamaño del lote utilizado, y aunque indica que es el 10% del tamaño del lote industrial (10.000 unidades), éste no es mayor de 100.000 unidades.

3.1.7.18. ENABLEX ® 7.5 MG TABLETAS DE LIBERACION PROLONGADA

Expediente : 19955271
Radicado : 20181188715 / 20191161050
Fecha : 21/08/2019
Interesado : Aspen Colombia S.A.S
Fabricante : Novartis Pharma Stein Ag, Pharmaceutical Operations Schweiz Solids

Composición:
Cada tableta de liberación prolongada contiene 7.5 mg de Bromhidrato de Darifenacina

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005775 emitido mediante Acta No. 35 de 2018 numeral 3.1.7.4, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento del Acta No. 35 de 2018 SEM, numeral 3.1.7.4., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar los perfiles de disolución del producto Darifenacina Tableta de Liberación Prolongada (Enablex 7.5 mg) frente al biolote del producto Darifenacina Tableta de Liberación Prolongada (Enablex 15 mg) por cuanto:

- **No allega la validación completa del método analítico de los perfiles de disolución a los 3 pH 1,2; 4,5 y 6,8, no presenta soporte cromatográfico de la prueba de selectividad, precisión entre otros. Numeral 10.3 resolución 1124 de 2016**
- **Se evidencia que las condiciones analíticas presentadas en el radicado de la respuesta a auto son diferentes a las condiciones que presentó bajo el radicado 20181122156 del producto Enablex 15mg que corresponde al biolote, sin allegar soporte analítico que evidencie que los cambios no afectan la cuantificación, adicionalmente allegan los mismos resultados de los perfiles de disolución a los tres pH para el producto Enablex 15mg, como se evidencia en la tabla 7 (folio 75 del radicado 20181188715 como respuesta a auto del producto del producto Enablex 7.5mg) y el radicado inicial 20181122156 (folio 271), no siendo técnicamente coherente por cuanto se desarrolló bajo diferentes condiciones analíticas.**

3.1.7.19. SELMIVIR

Expediente : 20136902
Radicado : 2017168249 / 20191108909
Fecha : 10/06/2019
Interesado : Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Fabricante : Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 300 mg de Lamivudina + 600 mg de Abacavir

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora anexo al expediente, dando respuesta a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 31 de 2018 numeral 3.1.7.1, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada al requerimiento emitido en el Acta No. 31 de 2018 SEM, numeral 3.1.7.1, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar los perfiles de disolución presentados como soporte del registro sanitario nuevo. Lo anterior, en atención a que el estudio In- vitro con el que se soporta la solicitud no da cumplimiento considerando que los principios activos Lamivudina y Abacavir pertenecen al grupo III del sistema de clasificación biofarmacéutica, y que la Resolución 1124 de 2016 indica que para optar a una bioexención los productos que contienen un IFA clase 3, todos los excipientes en la formulación del producto propuesto debe ser cualitativamente iguales y cuantitativamente similares a los del producto de comparación, adicionalmente, uno de los productos contiene excipientes problemáticos lo cual difiere de lo establecido en el numeral 10.2 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

En cuanto el estudio In-vivo que presenta no da cumplimiento al numeral 7.3.1 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016 en relación al tamaño de lote utilizado en el estudio.

3.1.7.20. METREXATO® 2.5 MG.

Expediente : 20109362
Radicado : 20181264251 / 20191068503 / 20191082313
Fecha : 03/05/2019
Interesado : Blau Farmaceutica Colombia S.A.
Fabricante : Blau Farmaceutica S.A.

Composición:
Cada tableta contiene 2,74 mg de Metotrexato Sodico equivalente a 2.5 mg de Metotrexato

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019004412 emitido mediante Acta No. 07 de 2019 numeral 3.1.7.18 y anexo al radicado, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo / in vitro para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos recomienda negar la solicitud de aprobación del estudio de bioequivalencia por cuanto lo allegado como respuesta al requerimiento del acta 07 de 2019 numeral 3.1.7.18, es un nuevo estudio en el cual no se evidencia lo siguiente:

- **No se allegó el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016**
- **No se indicó detalladamente cómo se calculó el tamaño muestral ni la fuente bibliográfica del CV para calcular dicho tamaño de muestra (Resolución 1124 de 2016, anexo 1, numeral 7.2.1).**
- **No se adjuntó la carta de acogimiento a la normatividad legal vigente, conocimiento de la declaración de Helsinki y compromiso del desarrollo de la investigación, firmada por los investigadores (Resolución 1124 de 2016: artículo 9 y numeral 6.1.1. del anexo 1).**
- **No se adjuntó la póliza de aseguramiento a los voluntarios.**
- **No se indicó el volumen a extraer, la preparación de la muestra ni las condiciones de conservación.**
- **No se evidencia que el estudio haya sido monitorizado por el patrocinador (Resolución 1124 de 2016, anexo 1, numeral 7.2.5).**
- **No allegan gráficas de las curvas concentración sanguínea individual vs tiempo en escala lineal/lineal y escala log/lineal (Resolución 1124 de 2016, anexo 1, numeral 7.8).**
- **No se allegó la etiqueta del producto comparador utilizado en el estudio.**

3.1.7.21. TRANORFIN® 70 MCG/H PARCHE TRANSDERMICO

Expediente : 20149716
Radicado : 20191143737
Fecha : 29/07/2019

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Interesado : HB Human Bioscience S.A.S
Fabricante : Tesa Labtec GMBH

Composición: Cada parche contiene 40 mg de Buprenorfina

Forma farmacéutica: sistema transdérmico de liberación prolongada

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.7.22. ELTROXIN® TABLETAS 100 MCG

Expediente : 46916
Radicado : 20191098599
Fecha : 27/05/2019
Interesado : Aspen Colombiana S.A.S
Fabricante : Aspen Bad Oldesloe GMBH

Composición: Cada tableta contiene 100 mcg de Levotiroxina Anhidra

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la renovación del Registro Sanitario del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.7.23. EMTHEXATE

Expediente : 19966223
Radicado : 2016160708 / 20181033188
Fecha : 22/02/2018
Interesado : Al Pharma S.A.
Fabricante : Pharmachemie B.V.

Composición: Cada tableta contiene 2.5 mg de Metotrexato Disodico

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017015360 emitido mediante Acta No. 10 de 2017 segunda parte, numeral 3.2.6, allegando la validación de la metodología analítica, prueba de solubilidad y prueba de permeabilidadcon, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la renovación del Registro Sanitario del producto de la referencia.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.7.24. LENALIDOMIDA 25 MG

Expediente : 20165869
Radicado : 20191126310
Fecha : 04/07/2019
Interesado : Al Pharma S.A.
Fabricante : Reliance Life Sciences PVT. LTD

Composición: Cada cápsula contiene 25 mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la obtención del Registro Sanitario del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.7.25. LENALIDOMIDA 10 MG

Expediente : 20165879
Radicado : 20191126362
Fecha : 04/07/2019
Interesado : Al Pharma S.A.
Fabricante : Reliance Life Sciences PVT. LTD

Composición: Cada cápsula contiene 10 mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la obtención del Registro Sanitario del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.7.26. LENALIDOMIDA 15 MG

Expediente : 20165884
Radicado : 20191126394
Fecha : 04/07/2019
Interesado : Al Pharma S.A.
Fabricante : Reliance Life Sciences PVT. LTD

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Composición: Cada cápsula contiene 15 mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la obtención del Registro Sanitario del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.7.27. NEUPREL 150 MG CÁPSULAS

Expediente : 20059258
Radicado : 20191128431
Fecha : 08/07/2019
Interesado : Salus Pharma Labs S.A.S.
Fabricante : Quimica Patric LTDA.

Composición: Cada cápsula dura contiene 150 mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para la aprobación del Registro Sanitario del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.7.28. MARTESIA 300 MG

Expediente : 20015005
Radicado : 20191132555
Fecha : 12/07/2019
Interesado : Scandinavia Pharma Ltda
Fabricante : Roemmers S.A.

Composición: Cada cápsula dura contiene 300 mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

3.1.7.29. LETROZOL 2.5 MG

Expediente : 20167225
Radicado : 20191144803
Fecha : 30/07/2019
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S
Fabricante : Eurofarma Laboratorios S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 2.5 mg de Letrozol

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para la aprobación del Registro Sanitario del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.7.30. FENITOINA 100 MG TABLETA

Expediente : 20162310
Radicado : 20191078721
No. intención : 2019002151
Fecha : 29/04/2019
Interesado : Sicmafarma S.A.S.
Fabricante : Medreich Limited

Composición: Cada tableta contiene 100 mg de Fenitoína

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la aprobación del Registro Sanitario del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.7.31. ANASTROZOL (ANASOMA) 1 MG TABLETAS

Expediente : 20168156
Radicado : 20191158262
Fecha : 16/08/2019
Interesado : Aurobindo Pharma Colombia S.A.S
Fabricante : Eugia Pharma Specialities Limited

Composición: Cada tableta contiene 1 mg de Anastrozol

Forma farmacéutica: Tableta

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo / in vitro para la aprobación del Registro Sanitario del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.7.32. PREGABALINA 150 MG

Expediente : 20066729
Radicado : 20191160968
Fecha : 21/08/2019
Interesado : Sandoz
Fabricante : Sandoz Ilac Sanayi Ve Ticaret A.S.

Composición: Cada cásula contiene 150 mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la renovación del Registro Sanitario del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.7.33. LOTINERCAN 100 MG

Expediente : 20107770
Radicado : 2016044595 / 2016156130 / 2017119946 / 20181210483 / 20191092796 / 20191182587
Fecha : 18/09/2019
Interesado : Willow Pharma S.A.S
Fabricante : Corealis Pharma, Canada For Pharmascience Inc.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Erlotinib Clorhidrato equivalente a Erlotinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018010432 y anexos al expediente allegando la información de perfiles de disolución solicitada mediante Acta No. 38 de 2018 numeral 3.1.7.2, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.7.34. METOPROLOL TARTRATO MK® TABLETAS

Expediente : 20111905

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Radicado : 20191065260
Fecha : 08/04/2019
Interesado : Tecnoquimicas S.A.
Fabricante : Tecnoquimicas S.A.

Composición: Cada tableta contiene 50 mg de Metoprolol

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.7.35. INDAPAMIDA 1.5 MG

Expediente : 20160722
Radicado : 20191058066
Fecha : 29/03/2019
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S
Fabricante : Eurofarma Colombia S.A.S

Composición: Cada cápsula contiene 1.5 mg de Indapamida

Forma farmacéutica: Cápsula

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.7.36. URALNESS 1,5 MG TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20161423
Radicado : 20191066861
Fecha : 10/04/2019
Interesado : Laboratorios Mintlab S.A.S
Fabricante : Ind-Swift Limited

Composición: Cada tableta contiene 1.5 mg de Indapamida

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para el producto de la referencia.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.7.37. CARBOLITIUM® 450 MG (CARBONATO DE LITIO)

Expediente : 20142864
Radicado : 20181060097
Fecha : 28/03/2018
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 450 mg de Litio

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:
Profilaxis en la enfermedad maniaco depresiva recurrente y depresión endógena. Tratamiento de episodios agudos de manía e hipomanía (posiblemente en combinación con neurolépticos).
Contraindicaciones y advertencias

Por lo general, no se debe administrar litio a pacientes con:

- enfermedades renales significativas
- enfermedades cardiovasculares
- hipotiroidismo sin tratamiento
- desequilibrio sódico que conduce a deshidratación
- enfermedad de addison
- consumo alimenticio bajo en sales

Debido a un aumento en el riesgo de toxicidad ocasionada por la administración de litio. Sin embargo, si la indicación psiquiátrica es potencialmente mortal, y si alguno de los pacientes no exhibe respuesta alguna a otras medidas, entonces es posible emprender el tratamiento con litio con extrema cautela. En estos casos, se debe hospitalizar al paciente y, asimismo, deben determinarse diariamente las concentraciones séricas de litio

Síndrome de brugada
El litio es un conocido inhibidor de los canales de sodio cardiacos y además puede desenmascarar el síndrome de brugada. Por esta razón el litio deberia evitarse en pacientes con síndrome de brugada. Si no hay alternativas terapéuticas y se toma la decisión de usar litio, se debe hacer en un ambiente médico controlado, realizando un ecg al inicio del tratamiento y posteriormente de forma periódica.

Efecto en los riñones
La terapia crónica con litio podría asociarse con una disminución en la capacidad de concentración renal, la cual en algunas ocasiones se presenta como diabetes insípida nefrógena, con poliuria y polidipsia. Aquellos pacientes que presentan los síntomas mencionados anteriormente deben ser tratados cuidadosamente, con el fin de evitar una deshidratación que conlleve a retención de litio y toxicidad ocasionada por este fármaco. Este trastorno suele ser reversible al suspender la terapia con litio.

Después de administrar un tratamiento con litio a largo plazo, se han reportado cambios histológicos (incluyendo nefropatía tubulointersticial). Estos cambios podrían conducir a un deterioro de la función renal. No es claro si estos cambios siempre son reversibles al

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

momento de interrumpir el tratamiento con litio. Es aconsejable vigilar periódicamente la función renal.

Se han reportado casos de microquistes, oncocitomas y carcinoma del túbulo renal en pacientes con insuficiencia renal grave a los que se les ha administrado litio durante más de 10 años.

Terapia electroconvulsiva
Se han presentado reportes de un incremento en el riesgo de desarrollar efectos adversos neurológicos (p.ej., delirio, convulsiones prolongadas y confusión) cuando los pacientes bajo tratamiento con litio reciben terapia electroconvulsiva (ect). Si se indica clínicamente la combinación de un tratamiento con litio y una ect, se deberá aplicar con precaución esta última y vigilar estrechamente al paciente.

Terapia de combinación
Se deberá vigilar estrechamente a los pacientes que reciban neurolépticos de manera concomitante con litio en busca de indicios tempranos de toxicidad neurológica, y suspender inmediatamente el tratamiento si aparecen síntomas.

En ocasiones extremadamente raras, la administración concurente de litio con neurolépticos podría ocasionar síndrome encefalopático (caracterizado por delirio, convulsiones o un incremento en la incidencia de síntomas extrapiramidales), los cuales podrían ser similares o iguales a los del síndrome neuroléptico maligno. En algunos casos, el síndrome fue seguido por un daño cerebral irreversible.

Durante el tratamiento con litio, sólo se deben emplear diuréticos si se administran con precaución. Se deben vigilar las concentraciones de litio a intervalos menores de tiempo, realizando ajustes adecuados en la dosificación

Toxicidad
La capacidad de tolerancia al litio es mayor durante la fase de manía aguda y disminuye cuando desaparecen los síntomas maníacos.

La toxicidad del litio se encuentra estrechamente relacionada con las concentraciones séricas de este fármaco, y podría esperarse a concentraciones séricas de litio iguales o superiores a 1.5 mmol/l, aunque en individuos particularmente sensibles, podría producirse a concentraciones terapéuticas convencionales.

El tratamiento debe suspenderse de inmediato a los primeros signos de toxicidad. Estos incluyen:

- eventos cardiovasculares por ejemplo, prolongación qt/qtc
- efectos gastrointestinales p.ej., diarrea, vómito y deshidratación
- efectos neurológicos p.ej., ataxia, temblores, hipertonía, contracciones musculares involuntarias, neuropatía periférica, hipoactividad o ausencia de reflejos osteotendinosos, hiperreflexia, trastornos del habla, confusión, somnolencia y nistagmo.

En raras ocasiones, se ha comunicado insuficiencia renal aguda con toxicidad ocasionada por la administración de litio.

En casos severos, se podrían producir convulsiones, coma y muerte.

Reabsorción de sodio y de potasio

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Inicialmente, el litio reduce el grado de reabsorción de sodio y de potasio, a través de los túbulos renales, pudiendo conducir a una pérdida de sodio, a pesar de que el grado de excreción de sodio y de potasio regresa a las concentraciones previas al tratamiento al transcurrir una semana de terapia continua.

Se debe advertir a los pacientes ambulatorios y a sus familiares

- que los pacientes deben contactar a su médico en forma inmediata, si experimentan los signos clínicos característicos de la toxicidad ocasionada por litio.
- acerca de la necesidad de llevar a cabo un consumo adecuado y constante de agua y sales.
- que la medicación debe tomarse a la hora estipulada. Si se omite una dosis, el paciente debe esperarse hasta la siguiente hora de dosificación programada. No se debe tomar alguna dosis doble como reemplazo de la dosis omitida.

Los siguientes factores podrían reducir la depuración renal de litio, precipitando una intoxicación:

- vómito - diarrea - infección intercurrente
- deshidratación
- medicaciones.

Pacientes de edad avanzada
El litio debe administrarse con especial cuidado en los pacientes de edad avanzada, ya que este grupo de edad podría ser especialmente sensible a su toxicidad, debido a la disminución de la función renal y, como consecuencia, de la eliminación por esta vía.

Agravamiento clínico y riesgo de suicidio asociados con depresión o trastorno bipolar.

Los pacientes que padecen depresión o trastorno bipolar podrían experimentar un agravamiento de sus síntomas depresivos y/o el surgimiento de ideación y conductas suicidas (suicidalidad), independientemente si se encuentran o no tomando medicaciones antidepresivas. Es preciso vigilar estrechamente a los pacientes en busca de signos de agravamiento clínico y suicidalidad, especialmente al inicio de un ciclo de tratamiento o al momento de realizar cambios en la dosificación.

los pacientes de alto riesgo, como aquellos que tienen antecedentes de conducta o pensamientos suicidas, los adultos jóvenes y aquellos pacientes que exhiben un grado significativo de ideación suicida antes de iniciar el tratamiento, se encuentran en mayor riesgo de experimentar pensamientos suicidas o intentos de suicidio, por lo cual deben ser vigilados cuidadosamente durante el tratamiento.

Se debe advertir a los pacientes (y a los que los cuidan) sobre la necesidad de vigilar cualquier agravamiento de su trastorno y/o el surgimiento de ideación/conductas suicidas o pensamientos de autoagresión. Asimismo, se les debe indicar que busquen asesoría médica de manera inmediata en caso de presentar estos síntomas.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Se debe considerar la realización de un cambio en el régimen terapéutico, incluyendo la posible suspensión de la terapia medicamentosa, en aquellos pacientes que experimenten un agravamiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideación/conducta suicida, especialmente si estos síntomas son severos, de aparición abrupta o si no formaban parte de los síntomas que ya presentaba el paciente.

Solicitud: El grupo de registros sanitarios de la dirección de medicamentos y productos biológicos solicita a la sala especializada de medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora conceptuar sobre la respuesta a requerimiento emitido por la sala en acta 22 de 2018 numeral 3.1.7.13 en relación a los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de Comisión Revisora, recomienda no aprobar los perfiles de disolución presentados como soporte del registro sanitario nuevo, por cuanto no se dió cumplimiento a los requerimientos del Acta No. 22 de 2018 SEM, numeral 3.1.7.13. No se allegaron los estudios de bioequivalencia in vivo frente al producto de referencia, en condiciones de ayuno y postprandiales.

3.1.8 Protocolo de biodisponibilidad y bioequivalencia

3.1.8.1. DIVALPROATO SÓDICO 250 MG

Expediente : 20168318
Radicado : 20191160759
Fecha : 21/08/2019
Interesado : Tecnoquímicas S.A.
Fabricante : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada tableta recubierta de liberación prolongada contiene 250 mg de Ácido Valpróico

Forma farmacéutica: Tableta recubierta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del protocolo de estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

1. **Especificar el tamaño del lote del producto en estudio (producto test) con el que se realizará el estudio. Tenga en cuenta que la Resolución 1124 de 2016 en el numeral 7.3.1 establece, que las muestras deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible, se pueden utilizar lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda.**
2. **Aclarar el fabricante del producto de referencia, dado que en el folio 5 del protocolo menciona que es ABBOTT LABORATORIOS DO BRASIL LTDA. Estrada Dos Bandeirantes No. 2400 Jacarepagua, Río de Janeiro-Brasil y en el folio 22 y 25 que**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

corresponde a Valcote® ER 250 mg Tabletas de liberación sostenida para administración oral, fabricado Abbott laboratories Argentina S.A. Provincia de Buenos Aires y distribuido por Abbott laboratories Colombia S.A. En caso que aplique, por favor allegar protocolo/formato actualizado en el sentido de corregir esta información.

3. **Allegar soporte bibliográfico de estudios de bioequivalencia de ácido valpróico tabletas de liberación prolongada, con resultados de CV intrasujeto de 10% y que hayan sido publicados en revistas indexadas, teniendo en cuenta que en los folios 49-50 se tomó este valor para el cálculo del tamaño muestral justificando el CV obtenido en el estudio de bioequivalencia (BIO 088) que aún no ha sido aprobado por Invima. Tenga en cuenta que en algunas situaciones puede no estar disponible información fiable relativa a la variabilidad esperada en los parámetros a estimar. Ahora bien, de ser necesario replantear el tamaño muestral propuesto en este protocolo actualizado, allegue el protocolo cumpliendo con los requisitos establecidos en la Resolución 1124 de 2016.**
4. **Allegar el protocolo del estudio ajustado a lo establecido en guías internacionales como la FDA, teniendo en cuenta que el diseño propuesto no corresponde a lo establecido en esta guía, quienes emplean para cada tipo de estudio (ayuna y con comidas) un estudio cruzado in vivo de dosis única, 2 tratamientos, 2 secuencias, 4 periodos, completamente replicado.**
5. **Dando cumplimiento a lo establecido en el numeral 6.1.4 de la Resolución 1124 de 2016, allegar protocolo firmado por investigador y patrocinador.**
6. **Aclarar el código del protocolo del estudio, dado que en el consentimiento informado hace referencia al código: Bio-100 y la carta de aprobación del protocolo por parte del comité de ética se menciona en el asunto de referencia, el estudio con versión 1- BIO 101, Junio 9 de 2019.**
7. **Aclarar el contenido calórico y % de grasa para el estudio en condiciones postprandiales, toda vez que en folio 40 se indica un contenido calórico y % de grasa propuesto que no coincide con el que se reporta en el folio 39 (penúltimo párrafo).**
8. **Incluir dentro de los criterios de inclusión, voluntarias con test de embarazo negativo.**
9. **Incluir dentro de los criterios de exclusión, voluntarios con pérdida de sangre; trastornos depresivos, compulsivo.**
10. **Incluir en el consentimiento informado en la sección de criterios de inclusión de participantes lo siguiente: test de embarazo negativo, no fumadores, exámenes de laboratorio en rangos normales y/o aptos por sesión médica. Adicionalmente incluir la existencia de un seguro médico que cubra posibles lesiones relacionadas con la participación en el estudio clínico.**
11. **Allegar protocolo detallado de validación ajustado a la guía de validación de métodos bioanalíticos de la EMA. Tenga en cuenta que revisado el ítem 10 del protocolo no se evidenció la inclusión de los siguiente parámetros: integridad de la dilución, estabilidad a largo plazo, la estabilidad del analito en la solución stock y estándar interno, estabilidad de las soluciones de trabajo analítico, estabilidad del analito en las muestras procesadas y la estabilidad del analito en el instrumento. Adicionalmente no se evidenció la adición de estándar interno.**
12. **Justifique técnicamente como garantizará la conservación de la muestra desde la clínica hasta el centro donde se desarrollará la fase analítica.**
13. **Indicar tiempo máximo que estarán almacenadas las muestras y detalle en el protocolo de validación solicitado cómo se determinará la estabilidad a largo plazo.**
14. **Allegar la póliza de seguros para el cubrimiento de los voluntarios en el estudio, dado que solo se evidencia una certificación de la misma.**

3.1.8.2. DIVALPROATO SÓDICO 500 MG

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Expediente : 20168316
Radicado : 20191160755
Fecha : 21/08/2019
Interesado : Tecnoquímicas S.A.
Fabricante : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada tableta recubierta de liberación prolongada contiene 500 mg de Ácido Valpróico

Forma farmacéutica: Tableta recubierta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del protocolo de estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

1. **Dando cumplimiento a lo establecido en el numeral 6.1.4 de la Resolución 1124 de 2016, allegar protocolo firmado por investigador y patrocinador.**
2. **Especificar el tamaño del lote del producto en estudio (producto test) con el que se realizará el estudio. Tenga en cuenta que la Resolución 1124 de 2016 en el numeral 7.3.1 establece, que las muestras deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible, se pueden utilizar lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda.**
3. **Allegar el protocolo del estudio ajustado a lo establecido en guías internacionales como la FDA, teniendo en cuenta que el diseño propuesto no corresponde a lo establecido esta guía, quienes emplean para cada tipo de estudio (ayuna y con comidas) un estudio cruzado in vivo de dosis única, 2 tratamientos, 2 secuencias, 4 periodos, completamente replicado.**
4. **Teniendo en cuenta que el coeficiente de variación intrasujeto (10%) utilizado para calcular el número de sujetos propuestos en éste protocolo corresponde al obtenido en un estudio que todavía no se encuentra aprobado, se solicita allegar el soporte bibliográfico procedente de revistas indexadas en el cual se confirme que el coeficiente de variación intrasujeto corresponde al 10%. Si no lo sustenta, deberá revisar el diseño, calcular nuevamente el número de sujetos a enrolar y allegar protocolo actualizado acorde con lo establecido en la Resolución 1124 de 2016.**
5. **Incluir dentro de los criterios de inclusión, voluntarias con test de embarazo negativo.**
6. **Incluir dentro de los criterios de exclusión, voluntarios con pérdida de sangre; trastornos depresivos, compulsivo.**
7. **Incluir en el consentimiento informado en la sección de criterios de inclusión de participantes lo siguiente: test de embarazo negativo, no fumadores, exámenes de laboratorio en rangos normales y/o aptos por sesión médica. Adicionalmente, incluir la existencia de un seguro médico que cubra posibles lesiones relacionadas con la participación en el estudio clínico.**
8. **Justificar técnicamente como garantizará la conservación de la muestra desde la clínica hasta el centro donde se desarrollará la fase analítica**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

9. **Allegar la póliza de seguros para el cubrimiento de los voluntarios en el estudio, dado que solo se evidencia una certificación de la misma.**
10. **Allegar protocolo detallado de validación ajustado a la guía de validación de métodos bioanalíticos de la EMA. Tenga en cuenta que revisado el ítem 10 del protocolo no se evidenció la inclusión de los siguiente parámetros: integridad de la dilución, estabilidad a largo plazo, la estabilidad del analito en la solución stock y estándar interno, estabilidad de las soluciones de trabajo analítico, estabilidad del analito en las muestras procesadas y la estabilidad del analito en el instrumento. Adicionalmente no se evidenció la adición de estándar interno.**
11. **Indicar tiempo máximo que estarán almacenadas las muestras y detallar en el protocolo de validación solicitado cómo se determinará la estabilidad a largo plazo.**
12. **Aclarar el fabricante del producto de referencia, dado que en el folio 5 se menciona que es ABBOTT LABORATORIOS DO BRASIL LTDA. Estrada Dos Bandeirantes No. 2400 Jacarepagua, Río de Janeiro-Brasil y en el folio 22 y 25 que corresponde al producto manufacturado por Abbott laboratories Argentina S.A. Provincia de Buenos Aires y distribuido por Abbott laboratories Colombia S.A. En caso que aplique, por favor allegar protocolo/ formato (código: ASS-RSA-FM077) actualizado en el sentido de corregir esta información.**
13. **Por favor aclarar el contenido calórico y % de grasa para el estudio en condiciones postprandiales, toda vez que en folio 40 se indica un contenido calórico y % de grasa propuesto que no coincide con el que se reporta en el folio 39 (penúltimo párrafo).**

3.1.8.3. DICLOFENACO DE LIBERACIÓN PROLONGADA 100 MG CAPSULAS.

Expediente : 55156
Radicado : 20191048250 / 20191189902
Fecha : 15/03/2019
Interesado : Tecnoquimicas S.A.
Fabricante : C.I. Farmacapsulas S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 100 mg de Microgranulos de Liberacion Prolongada de Diclofenaco Sódico

Forma farmacéutica: Cápsulas de liberación prolongada

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del protocolo de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.9. Modificación de dosificación y posología

3.1.9.1. TRAVASOL PLUS 15% LIBRE DE BISULFITO

Expediente : 19908160
Radicado : 20181093709 / 20191026647
Fecha : 15/02/2019
Interesado : Laboratorios Baxter S.A

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Composición: Cada 100 ml de solución contiene: Lisina (como Acetato de Lisina) 1.18 g, Leucina 1.04 g, Fenilalanina 1.04 g, Valina 960 mg, Isoleucina 749 mg, Metionina 749 mg, Treonina 749 mg, Triptófano 250 mg, Alanina 2.17 g, Arginina 1.47 g, Glicina 1.04 g, Histidina 894 mg, Prolina 894 mg, Ácido Glutámico 749 mg, Serina 592 mg, Ácido Aspártico 434 mg, Tirosina 39 mg.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicación: Nutrición parenteral en pacientes que no pueden utilizar la via oral.
Contraindicaciones: hipersensibilidad a alguno de los aminoácidos, anuria, coma hepático, desordenes metabólicos, enfermedad severa del hígado, lesión en la función renal o azotemia de alguna causa.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Advertencias y precauciones.
- Modificación de Dosificación.
- Inserto para el usuario, Versión: Junio 2018

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Auto No. 2018016095 del 14 de Diciembre de 2018, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos, para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de Dosificación, precauciones y advertencias.**
- **Inserto para el usuario, Versión: Junio 2018**

Nueva Dosificación:

Las más recomendadas son las dosis que logran el equilibrio de nitrógeno o un balance positivo. La primera dosis debe ser aproximadamente la mitad de la dosis mínima a la que se programa llegar y debe ser aumentada gradualmente para minimizar la glucosuria; el retiro también debe realizarse gradualmente para evitar la hipoglicemia reactiva.

La coadministración de la emulsión grasa debe analizarse cuando se requiere una nutrición parenteral prolongada (más de 5 días) para evitar una deficiencia de ácidos grasos esenciales (DAGE).

Uso pediátrico

El uso de Travasol Plus 15% libre de bisulfito en pacientes pediátricos, se rige por las mismas consideraciones que afectan el uso de cualquier solución de aminoácidos en pediatría. La cantidad administrada se dosifica con base a gramos de aminoácidos/kg de peso corporal/día. De dos a tres g/kg de peso corporal para niños con calorías adecuadas generalmente son suficientes para satisfacer las necesidades de proteínas y promover un balance positivo de nitrógeno. Las soluciones administradas por la vena periférica no deben exceder el doble de la osmolaridad sérica normal (718 mOsmol / L).

Antes de su administración los productos medicinales parenterales deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración. Un ligero color amarillento no altera la calidad o eficacia de este producto.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

No deben usarse aditivos conocidos como incompatibles. Consulte con el farmacéutico o el médico. Al preparar la mezcla NPT usar técnica aséptica.
Mezclar completamente. No almacenar ninguna porción no utilizada de Travasol Plus 15% libre de bisulfito.

Infusión de vena Central

En pacientes adultos asintomáticos sin pérdida inusual de nitrógeno se requiere una mínima dosis diaria de 0.1 g de nitrógeno (4.2 ml de Travasol Plus 15% libre de bisulfito) más 4.4 g (15 calorías) de dextrosa/emulsión por kilogramo por peso corporal por día para lograr el equilibrio de nitrógeno y estabilidad en el peso. Para los pacientes que han tenido cirugía, trauma o sepsis y en aquellos con pérdida inusual de nitrógeno la dosis diaria para su mantenimiento puede ser hasta de 0.3 a 0.4 g de nitrógeno (13 a 17 mL de Travasol Plus 15% libre de bisulfito por kilogramo de peso corporal al día), con aumentos proporcionados en calorías no proteicas. El mejor indicador de la dosis correcta es una evaluación periódica del equilibrio de nitrógeno del paciente. Es aconsejable el uso de bomba de infusión para realizar una infusión constante durante la infusión central venosa.

Infusión de vena Periférica

En los pacientes para quienes no se recomienda una cateterización central venosa, los compuestos de Travasol Plus 15% libre de bisulfito pueden ser administrados por vena periférica. La dilución de 250 ml de Travasol Plus 15% libre de bisulfito en 750 ml de dextrosa al 10% reducirá la osmolaridad a un nivel (718 mOsmol/L) que es muy favorable para mantener la integridad de las paredes de las venas. Si se infunde simultáneamente la emulsión grasa brindará también un efecto de dilución sobre la osmolaridad. En pacientes pediátricos, la solución final no debe exceder el doble de la osmolaridad sérica normal (718 mOsmol/L).

Nueva Precauciones y advertencias:

Advertencias

Los aditivos pueden ser incompatibles. Consulte con el farmacéutico. Usar técnica aséptica cuando se introduzcan aditivos. Mezclar completamente. No almacenar. Debido a peligros potenciales, deben extremarse las precauciones para asegurarse que no se hayan formado precipitados en la mezcla de nutrición parenteral.

Esta inyección es para mezclar con otros componentes nutricionales, no para infusión directa.

Una vez penetrado el cierre del envase, debe extraerse el contenido en un período de 4 horas.

Después de la apertura inicial mantener el contenido a temperatura ambiente 30° C.

Todo almacenamiento de la mezcla debe realizarse en refrigerador y limitarse a un corto período de tiempo, preferiblemente inferior a 24 horas.

La administración de soluciones de aminoácidos en cantidades excesivas o a pacientes con insuficiencia hepática puede causar desequilibrios de aminoácidos en plasma, hiperamonemia, azotemia pre-renal, letargo y coma. Dosis moderadas de aminoácidos se administrarán a estos pacientes atendiendo a su estado nutricional. En

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

caso de presentarse síntomas de hiperamonemia, descontinuar la administración de aminoácidos y reevaluar el estado clínico del paciente.

Advertencia: Este producto contiene aluminio que puede ser tóxico. El aluminio puede alcanzar niveles tóxicos con la administración parenteral prolongada si la función renal está comprometida.

Los recién nacidos prematuros están particularmente en riesgo porque sus riñones están inmaduros y requieren grandes cantidades de soluciones de calcio y fosfato, que contienen aluminio.

Las investigaciones indican que los pacientes con insuficiencia renal, incluidos los recién nacidos prematuros, que reciben niveles parenterales de aluminio mayores de 4 a 5 µg/kg/día, acumulan aluminio a niveles asociados con toxicidad del sistema nervioso central y óseo. La recarga de tejidos puede ocurrir incluso a tasas de administración más bajas.

Precauciones

General

Con el fin de que la administración parenteral de aminoácidos sea retenida por el organismo y utilizada para la síntesis de proteína, deben administrarse las calorías adecuadas en forma concurrente.

La administración de Travasol Plus 15% libre de bisulfito como parte de una nutrición parenteral total (NPT) con grandes volúmenes de fluidos hiperosmóticos, requiere controles periódicos del paciente para detectar señales de hiperosmolaridad, hiperglicemia, glucosuria e hipertrigliceridemia.

Durante la nutrición parenteral con soluciones de aminoácidos y dextrosa concentradas, puede desarrollarse síndrome de deficiencia esencial de ácidos grasos pero este puede no manifestarse clínicamente. Una demostración temprana de esta condición solo puede conocerse mediante análisis de lípidos en plasma. El síndrome puede prevenirse o corregirse con un tratamiento apropiado de emulsiones grasas endovenosas.

Para un completo soporte nutricional los regímenes del NPT también deben incluir multivitaminas y elementos traza. Para evitar precipitación puede agregarse a los contenedores de infusiones alternas, iones potencialmente incompatibles tales como calcio y fosfato.

Tanto el inicio como la terminación de infusiones de fluido NPT deben ser graduales para permitir el ajuste a la liberación de la insulina endógena.

Prestar especial atención a la sobrecarga de volumen.

No administrar si la solución no está transparente.

Administrar NPT a través de una vena principal o grande periférica es una técnica especial que requiere del esfuerzo de un equipo formado por el médico, enfermera y farmaceuta. La responsabilidad de la administración de esta terapia debe limitarse a personal entrenado en los procedimientos y en señales de alerta de posibles complicaciones. Las complicaciones generalmente conocidas, originadas en la colocación de catéteres venosos centrales, incluyen sepsis e irritación de la vena

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

originada por hipertonicidad de la solución vertida.

El riesgo de la sepsis está presente durante la terapia endovenosa, especialmente cuando se usan catéteres centrales venosos por periodos prolongados. Es imperativo que la preparación de los compuestos y la colocación y cuidado de los catéteres se realice bajo condiciones asépticas controladas. Es fundamental que se siga un protocolo cuidadosamente preparado, basado en prácticas médicas actuales.
El medicamento no contiene más de 25 µg/L de aluminio.

Pruebas de Laboratorio

Para un adecuado control durante la administración, es necesario realizar evaluaciones clínicas frecuentes y determinaciones de laboratorio.
Las pruebas de laboratorio deben incluir glucosa sanguínea, electrolitos séricos, función hepática y renal, osmolaridad de suero, amonio en sangre, proteína sérica, pH, hematocritos y leucocitos.

Cuando el Travasol Plus 15% libre de bisulfito se combina con electrolitos, debe tenerse cuidado al administrarse a pacientes con fallas congestivas de corazón, falla renal, edema, hiperactividad adrenal, desequilibrio ácido básico y en aquellos pacientes que reciben terapia diurética y antihipertensiva. Los electrolitos del suero deben ser monitoreados a diario.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de fertilidad

No se han realizado estudios en animales por largos periodos con Travasol Plus 15% libre de bisulfito para evaluar el potencial de carcinogenicidad, el potencial de mutagenicidad o sus efectos en la fertilidad.

Embarazo

Efectos Teratogénicos

Embarazo Categoría C. No se han realizado estudios en la reproducción de animales con Travasol Plus 15% libre de bisulfito. Tampoco se conoce si puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la función reproductiva. Travasol Plus 15% libre de bisulfito debe administrarse a mujeres embarazadas únicamente si es definitivamente necesario.

Madres lactantes

Debe ejercerse especial atención cuando se administra Travasol Plus 15% libre de bisulfito a mujeres lactantes.

Uso Pediátrico

La seguridad y efectividad de Travasol Plus 15% libre de bisulfito en pacientes pediátricos, no han sido establecidas mediante estudios adecuados y bien controlados. Sin embargo, el uso de inyecciones de aminoácidos en pacientes pediátricos como complemento en la compensación de la pérdida de nitrógeno, o en el tratamiento del balance negativo de nitrógeno, está referenciado en la literatura médica.

3.1.9.2. PRELUN® 500 MG

Expediente : 20130441

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Radicado : 20191139851 / 20191172795
Fecha : 05/09/2019
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada vial contiene 500 mg de Pemetrexed Hemipentahidrato Disodico equivalente a 500 mg de Pemetrexed

Forma farmacéutica: Polvo para solución inyectable

Indicaciones:

En combinación con un agente platino, está indicado para el tratamiento de pacientes con mesotelioma pleural maligno cuya enfermedad no es resecable o que de cualquier modo no son candidatos a cirugía curativa. Monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar a células no pequeñas localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa.

Contraindicaciones:

Pemetrexed está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad severas a pemetrexed o a cualquiera de los demás excipientes que componen la fórmula. Lactancia. No administrar concomitantemente con vacuna de fiebre amarilla.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora solicitud inicial y alcance al radicado No. 20191139851, allegando documentación ajustando el ítem de indicaciones, de acuerdo a lo conceptuado en el Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB numeral 3.4.1.9 y en el Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB numeral 3.7.4, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 1 / 2019
- Información para Prescribir Versión 1 / 2019

Nueva dosificación

Dosificación: adulto

Nota: Comience a tomar suplementos vitamínicos 1 semana antes de la dosis inicial de pemetrexed: ácido fólico 400 a 1,000 mcg por vía oral una vez al día (comience 7 días antes del inicio del tratamiento; continúe diariamente durante el tratamiento y 21 días después de la última dosis de pemetrexed) y vitamina B_{12} 1,000 mcg IM 7 días antes del inicio del tratamiento y luego cada 3 ciclos. Administre dexametasona 4 mg por vía oral dos veces al día durante 3 días, comenzando el día antes del tratamiento para minimizar las reacciones cutáneas. Los nuevos ciclos de tratamiento no deben comenzar a menos que el Recuento de neutrófilos ≥1,500 / mm^3, las plaquetas ≥100,000 / mm^3, el CrCl ≥45 mL / minuto y la recuperación de la toxicidad no hematológica a ≤ grado 2.

Mesotelioma pleural maligno: IV: 500 mg / m^2 en el día 1 de cada ciclo de 21 días (en combinación con cisplatino); continuar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

inaceptable o (fuera de etiqueta) en combinación con carboplatino (Castagneto 2008; Ceresoli 2006) o (sin etiqueta) como terapia de agente único (Taylor 2008)

Cáncer de pulmón de células no pequeñas, no escamoso: IV:

El tratamiento inicial de NSCLC localmente avanzado o metastásico: 500 mg / m ^{2} en el día 1 de cada ciclo de 21 días (en combinación con cisplatino) para un máximo de 6 ciclos o hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

El tratamiento inicial de NSCLC metastásico: 500 mg / m ^{2} en el día 1 de cada ciclo de 21 días (en combinación con pembrolizumab y, o bien carboplatino o cisplatino) durante 4 ciclos; después de la terapia con base de platino, puede continuar el tratamiento con pemetrexed (solo o con pembrolizumab) como terapia de mantenimiento hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable (Gandhi 2018)

El tratamiento de mantenimiento de NSCLC localmente avanzado o metastásico (después de 4 ciclos de terapia inicial basada en platino): 500 mg / m ^{2} en el día 1 de cada ciclo de 21 días (como agente único); Continuar hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Tratamiento de segunda línea de la enfermedad recurrente / metastásica (después de la quimioterapia previa): 500 mg / m ^{2} en el día 1 de cada ciclo de 21 días (como agente único); Continuar hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Dosificación: Insuficiencia renal: adulto

La función renal puede estimarse utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault.

CrCl ≥45 mL / minuto: No es necesario ajustar la dosis.
CrCl <45 mL / minuto: el fabricante no recomienda su uso (se ha estudiado un número insuficiente de pacientes para las recomendaciones de dosis).
Toxicidad renal durante el tratamiento: retener pemetrexed hasta que CrCl sea de 45 mL / minuto o más.
Según un estudio de fase I en pacientes con cáncer avanzado con insuficiencia renal, las dosis de pemetrexed hasta 500 mg / m ^{2} (con suplementos vitamínicos) fueron bien toleradas en pacientes con tasa de filtración glomerular (GFR) de 40 a 79 mL / minuto; sin embargo, la acumulación se detuvo en pacientes con GFR <29 mL / minuto (debido a la toxicidad) y la acumulación no se produjo en pacientes con GFR de 30 a 39 mL / minuto. Pacientes con GFR ≥80 mL / minuto dosis toleradas de 600 mg / m ^{2} (Mita 2006).

Uso concomitante de ibuprofeno con disfunción renal:

CrCl ≥80 mL / minuto: No es necesario ajustar la dosis.
CrCl 45 a 79 mL / minuto: evite el ibuprofeno durante 2 días antes, el día y durante 2 días después de una dosis de pemetrexed. Controle con más frecuencia las toxicidades de mielosupresión, renal y GI si no se puede evitar la administración concomitante de ibuprofeno.

Dosificación: Insuficiencia hepática: adulto

No hay ajustes de dosis provistos en el etiquetado del fabricante; sin embargo, el aumento de AST, AST o bilirrubina total no parece afectar la farmacocinética de pemetrexed.

Dosificación: Obesidad: Adulto

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Directrices de la ASCO para la dosificación adecuada de quimioterapia en adultos obesos con cáncer: utilizar el peso corporal real del paciente (peso total) para el cálculo del área de superficie corporal o la dosificación basada en el peso, especialmente cuando la intención de la terapia es curativa; manejar las toxicidades relacionadas con el régimen de la misma manera que para los pacientes no obesos; si se utiliza una reducción de la dosis debido a la toxicidad, considere la posibilidad de reanudar la dosificación basada en el peso total con ciclos subsiguientes, especialmente si se resuelve la causa de la toxicidad (p. ej., insuficiencia hepática o renal) (Griggs 2012).

Dosificación: Ajuste por Toxicidad: Adulto

Nota: Cuando se usa en combinación con otros agentes (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, pembrolizumab), esos agentes también pueden requerir una modificación de la dosis.

Toxicidad hematológica: tras la recuperación, reiniciar el tratamiento de la siguiente manera:

- Recuento de Neutrófilo <500 / mm ^{3} y plaquetas ≥50,000 / mm ^{3} : reducir la dosis de pemetrexed al 75% de la dosis previa
- Plaquetas <50,000 / mm ^{3} sin sangrado : reducir la dosis de pemetrexed al 75% de la dosis previa
- Plaquetas <50,000 / mm ^{3} con sangrado : reducir la dosis de pemetrexed al 50% de la dosis previa
- Recurrente grado 3 o 4 mielosupresión después de 2 reducciones de dosis: descontinuar
- Toxicidad no hematológica: retener el tratamiento hasta la recuperación a ≤ grado 2; tras la recuperación, reinicie o interrumpa la terapia de la siguiente manera:
- Toxicidad de grado 3 o 4 (excluyendo mucositis y neurotoxicidad): reducir la dosis de pemetrexed al 75% de la dosis previa
- Grado 3 o 4 diarrea o cualquier diarrea que requiera hospitalización: reduzca la dosis de pemetrexed al 75% de la dosis anterior
- Mucositis de grado 3 o 4: reducir la dosis de pemetrexed al 50% de la dosis previa
- Neurotoxicidad de grado 3 o 4: discontinuar permanentemente
- Neumonitis intersticial: discontinuar permanentemente
- Signos / síntomas de recuerdo de radiación: discontinuar permanentemente
- Toxicidad dermatológica grave o potencialmente mortal: descontinuar de forma permanente

Toxicidad no hematológica recurrente de grado 3 o 4 después de 2 reducciones de dosis: descontinuar de forma permanente

Nuevo grupo etario

Poblaciones especiales: Embarazo
Según los hallazgos en estudios de reproducción animal y en el mecanismo de acción, el pemetrexed puede causar daño fetal si se administra a una hembra embarazada. Las hembras con potencial reproductivo deben usar un anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después de la última dosis de pemetrexed. Los machos con parejas femeninas con potencial reproductivo deben usar un anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante los 3 meses posteriores a la última dosis de pemetrexed. Pemetrexed puede perjudicar la fertilidad en los hombres.

Lactancia

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

No se sabe si pemetrexed está presente en la leche materna. Debido al potencial de reacciones adversas graves en el lactante amamantado, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento y durante 1 semana después de la última dosis de pemetrexed.

Insuficiencia renal
Pemetrexed se elimina principalmente por los riñones; la disminución de la función renal resulta en una mayor toxicidad. El fabricante no recomienda su uso si CrCl <45 mL / minuto. Tenga cuidado en los pacientes que reciben nefrotoxinas concurrentes; puede dar lugar a un retraso de la depuración de pemetrexed

Nuevas contraindicaciones

Contraindicaciones: Hipersensibilidad severa al pemetrexed o a cualquiera de los demás excipientes que componen la fórmula.

Precauciones y advertencias: Preocupaciones relacionadas con los efectos adversos:

- Supresión de la médula ósea: el pemetrexed puede causar mielosupresión grave, como anemia, neutropenia, trombocitopenia y / o pancitopenia; es necesario un seguimiento frecuente de laboratorio (la mielosupresión suele ser limitante de la dosis). La mielosupresión grave puede requerir transfusión de sangre. Los suplementos de ácido fólico profiláctico y vitamina B 12 son necesarios para reducir la toxicidad hematológica, la neutropenia febril y la infección; iniciar la suplementación 1 semana antes de la primera dosis de pemetrexed y continuar durante 21 días después de la última dosis de pemetrexed (el riesgo de mielosupresión es mayor en los pacientes que no recibieron suplementos vitamínicos). Monitoree los recuentos sanguíneos al comienzo de cada ciclo y según lo indicado clínicamente. La reducción de la dosis en ciclos subsiguientes puede ser necesaria debido a la mielosupresión.

- Reacciones cutáneas: puede producirse toxicidad dermatológica grave y ocasionalmente mortal; El tratamiento previo con dexametasona es necesario para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones cutáneas. En raras ocasiones, se han notificado el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Suspender de forma permanente el pemetrexed por toxicidad dermatológica ampollosa, con ampollas o exfoliante grave y potencialmente mortal.

- Toxicidad gastrointestinal: puede producirse toxicidad gastrointestinal; Los suplementos de ácido fólico profiláctico y vitamina B 12 son necesarios para reducir la toxicidad gastrointestinal. Inicie la suplementación 1 semana antes de la primera dosis de pemetrexed y continúe durante 21 días después de la última dosis de pemetrexed.

- Hipersensibilidad: se ha notificado hipersensibilidad (incluida una reacción alérgica) con pemetrexed.

- Nefrotoxicidad: el pemetrexed puede causar toxicidad renal grave (y potencialmente mortal) (puede producirse toxicidad renal con pemetrexed de agente único o cuando se usa en combinación con otros agentes de quimioterapia). Mida el aclaramiento de creatinina antes de cada dosis y vigile la función renal durante todo el tratamiento. Puede requerir la interrupción de la terapia. Retenga el tratamiento con pemetrexed para el aclaramiento de creatinina <45 mL / minuto.

- Toxicidad pulmonar: se ha observado neumonitis intersticial con el uso; Puede ser grave y / o fatal. Interrumpa la terapia y evalúe de inmediato si hay síntomas pulmonares nuevos o progresivos de inicio agudo (p. Ej., Disnea, tos o fiebre). Si se confirma la neumonitis intersticial, suspenda permanentemente el pemetrexed.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

- Memoria de radiación: la memoria de radiación puede ocurrir en pacientes a los que se les administró pemetrexed que recibieron radiación previamente (semanas a años). Monitoree la inflamación o formación de ampollas en áreas de radioterapia previa; suspenda permanentemente el pemetrexed si se confirma la recuperación de la radiación.

Vacuna concomitante contra la fiebre amarilla

Nuevas reacciones adversas

- Sistema nervioso central: Fatiga (18% a 34%)
- Dermatológico: descamación (≤14%), erupción cutánea (≤14%)
- Gastrointestinal: náuseas (12% a 31%), anorexia (19% a 22%), vómitos (6% a 16%), estomatitis (≤15%), diarrea (5% a 13%)
- Hematológica y oncológica: anemia (15% a 19%; grados 3/4: 3% a 5%), neutropenia (6% a 11%; grados 3/4: 3% a 5%)
- Respiratorio: faringitis (≤15%)
- Cardiovascular: Edema (5%)
- Sistema nervioso central: neuropatía (sensorial: 9%; motor: ≤5%)
- Dermatológico: prurito (7%), alopecia (6%), eritema multiforme (≤5%)
- Gastrointestinal: Mucositis (≤7%), estreñimiento (6%), dolor abdominal (1% a <5%)
- Hematológica y oncológica: trombocitopenia (8%; grados 3/4: 2%), neutropenia febril (<5%)
- Hepático: aumento de la alanina aminotransferasa sérica (8% a 10%), aumento de la aspartato aminotransferasa sérica (7% a 8%)
- Hipersensibilidad: reacción de hipersensibilidad (<5%)
- Infección: infección (1% a <5%), sepsis (1%)
- Oftálmica: conjuntivitis (≤5%), aumento de lagrimeo (1% a <5%)
- Varios: Fiebre (8%)
- <1%, posterior a la comercialización y / o informes de casos: erupción ampollosa, arritmia cardíaca, colitis, depresión, esofagitis, obstrucción gastrointestinal, anemia hemolítica, neumonitis intersticial, dolor, pancreatitis, embolia pulmonar, fenómeno de retiro de radiación, síndrome de insuficiencia renal, estériles Síndrome de Johnson, arritmia cardíaca supraventricular, síncope, necrólisis epidérmica tóxica, taquicardia ventricular

Nuevas interacciones

Baricitinib: los inmunosupresores pueden aumentar el efecto inmunosupresor de baricitinib. Manejo: No se recomienda el uso de baricitinib en combinación con inmunosupresores potentes como la azatioprina o la ciclosporina. Se permite el uso simultáneo con dosis antirreumáticas de metotrexato o fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad no biológica (DMARD, por sus siglas en inglés). Riesgo D: considerar la modificación de la terapia

BCG (intravesical): los inmunosupresores pueden disminuir el efecto terapéutico de BCG (intravesical). Riesgo X: evitar la combinación

BCG (intravesical): los agentes mielosupresores pueden disminuir el efecto terapéutico de BCG (intravesical). Riesgo X: evitar la combinación

Cloranfenicol (oftálmico): puede aumentar el efecto adverso / tóxico de los agentes mielosupresores. Riesgo C: monitorizar la terapia

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Clozapine: los agentes mielosupresores pueden aumentar el efecto adverso / tóxico de Clozapine. Específicamente, el riesgo de neutropenia puede aumentar. Riesgo C: monitorizar la terapia

Prueba cutánea de Coccidioides immitis: los inmunosupresores pueden disminuir el efecto diagnóstico de la prueba cutánea de Coccidioides immitis. Riesgo C: monitorizar la terapia

Deferiprona: los agentes mielosupresores pueden aumentar el efecto neutropénico de la deferiprona. Riesgo X: evitar la combinación

Denosumab: puede aumentar el efecto adverso / tóxico de los inmunosupresores. Específicamente, el riesgo de infecciones graves puede aumentar. Riesgo C: monitorizar la terapia

Dipirona: Puede aumentar el efecto adverso / tóxico de los agentes mielosupresores. Específicamente, el riesgo de agranulocitosis y pancitopenia puede aumentar Riesgo X: evitar la combinación

Echinacea: Puede disminuir el efecto terapéutico de los inmunosupresores. Riesgo D: considerar la modificación de la terapia

Fingolimod: los inmunosupresores pueden aumentar el efecto inmunosupresor de Fingolimod. Manejo: Evite el uso concomitante de fingolimod y otros inmunosupresores cuando sea posible. Si se combina, vigile de cerca a los pacientes para detectar efectos inmunosupresores aditivos (p. Ej., Infecciones). Riesgo D: considerar la modificación de la terapia

Ibuprofeno: Puede aumentar la concentración sérica de Pemetrexed. Manejo: En pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado de 45 a 79 mL / min, evite el ibuprofeno durante 2 días antes, el día y 2 días después de la administración de pemetrexed. Controle el aumento de toxicidades de pemetrexed si se combina. Riesgo D: considerar la modificación de la terapia

Leflunomida: los inmunosupresores pueden aumentar el efecto adverso / tóxico de la leflunomida. Específicamente, puede aumentar el riesgo de toxicidad hematológica como pancitopenia, agranulocitosis y / o trombocitopenia. Manejo: considere no utilizar una dosis de carga de leflunomida en pacientes que reciben otros inmunosupresores. Los pacientes que reciben tanto leflunomida como otro inmunosupresor deben ser monitorizados para la supresión de la médula ósea al menos una vez al mes. Riesgo D: considerar la modificación de la terapia

Lenograstim: los agentes antineoplásicos pueden disminuir el efecto terapéutico de Lenograstim. Manejo: Evite el uso de lenograstim 24 horas antes y hasta 24 horas después de completar la quimioterapia citotóxica mielosupresora. Riesgo D: considerar la modificación de la terapia

Lipegfilgrastim: los agentes antineoplásicos pueden disminuir el efecto terapéutico de Lipegfilgrastim. Manejo: Evite el uso concomitante de lipegfilgrastim y quimioterapia citotóxica mielosupresora. Lipegfilgrastim debe administrarse al menos 24 horas después de completar la quimioterapia citotóxica mielosupresora. Riesgo D: considerar la modificación de la terapia

Natalizumab: los inmunosupresores pueden aumentar el efecto adverso / tóxico de natalizumab. Específicamente, el riesgo de infección concurrente puede aumentar. Riesgo X: evitar la combinación

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Nivolumab: los inmunosupresores pueden disminuir el efecto terapéutico de Nivolumab. Riesgo D: considerar la modificación de la terapia

Ocrelizumab: puede aumentar el efecto inmunosupresor de los inmunosupresores. Riesgo C: monitorizar la terapia

Palifermin: Puede aumentar el efecto adverso / tóxico de los agentes antineoplásicos. Específicamente, la duración y la severidad de la mucositis oral pueden aumentar. Manejo: No administrar palifermina dentro de las 24 horas antes, durante la perfusión o dentro de las 24 horas posteriores a la administración de quimioterapia mielotóxica. Riesgo D: considerar la modificación de la terapia

Pidotimod: los inmunosupresores pueden disminuir el efecto terapéutico de Pidotimod. Riesgo C: monitorizar la terapia

Pimecrolimus: puede aumentar el efecto adverso / tóxico de los inmunosupresores. Riesgo X: evitar la combinación

Promazina: puede aumentar el efecto mielosupresor de los agentes mielosupresores. Riesgo C: monitorizar la terapia

Pirimetamina: puede aumentar el efecto adverso / tóxico de PEMEtrexed. Riesgo C: monitorizar la terapia

Roflumilast: puede aumentar el efecto inmunosupresor de los inmunosupresores. Riesgo D: considerar la modificación de la terapia

Sipuleucel-T: los inmunosupresores pueden disminuir el efecto terapéutico de Sipuleucel-T. Riesgo C: monitorizar la terapia

Tacrolimus (tópico): puede aumentar el efecto adverso / tóxico de los inmunosupresores. Riesgo X: evitar la combinación

Teriflunomida: puede aumentar la concentración sérica de los sustratos OAT3. Riesgo C: monitorizar la terapia

Tertomotide: los inmunosupresores pueden disminuir el efecto terapéutico de Tertomotide. Riesgo C: monitorizar la terapia

Tofacitinib: Los inmunosupresores pueden aumentar el efecto inmunosupresor de Tofacitinib. Manejo: se permite el uso concomitante con dosis antirreumáticas de metotrexato o fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad no biológicos (DMARD), y esta advertencia parece centrarse especialmente en inmunosupresores más potentes. Riesgo D: considerar la modificación de la terapia

Tolvaptán: puede aumentar la concentración sérica de los sustratos OAT3. Riesgo D: considerar la modificación de la terapia

Trastuzumab: puede aumentar el efecto neutropénico de los inmunosupresores. Riesgo C: monitorizar la terapia

Vacunas (inactivadas): los inmunosupresores pueden disminuir el efecto terapéutico de las vacunas (inactivadas). Manejo: La eficacia de la vacuna puede ser reducida. Complete todas las vacunas apropiadas para su edad al menos 2 semanas antes de comenzar un inmunosupresor. Si se vacunó durante la terapia inmunosupresora, revacunar al menos 3

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

meses después de la interrupción del tratamiento inmunosupresor. Riesgo D: considerar la modificación de la terapia

Vacunas (Live): los inmunosupresores pueden aumentar el efecto adverso / tóxico de las vacunas (Live). Los inmunosupresores pueden disminuir el efecto terapéutico de las vacunas (Live). Manejo: Evite el uso de vacunas de organismos vivos con inmunosupresores; Las vacunas vivas atenuadas no deben administrarse durante al menos 3 meses después de los inmunosupresores. Riesgo X: evitar la combinación

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que:

La siguiente información debe ser incluida en advertencias y precauciones: Pemetrexed no está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar a células no pequeñas escamosas.

En cuanto a las interacciones, debe allegar la información actualizada toda vez que en la información allegada se está refiriendo a otro principio activo (baricitinib).

Con relación al ítem embarazo, debe actualizar el término hembra y macho por hombre y mujer.

Respecto a las contraindicaciones, estas no se aceptan por cuanto no hay justificación para modificar las actualmente disponibles en el registro, las cuales son más completas.

La Sala recomienda aprobar las reacciones adversas y dosificación como lo solicita el interesado:

Nuevas reacciones adversas

- **Sistema nervioso central: Fatiga (18% a 34%)**
- **Dermatológico: descamación (≤14%), erupción cutánea (≤14%)**
- **Gastrointestinal: náuseas (12% a 31%), anorexia (19% a 22%), vómitos (6% a 16%), estomatitis (≤15%), diarrea (5% a 13%)**
- **Hematológica y oncológica: anemia (15% a 19%; grados 3/4: 3% a 5%), neutropenia (6% a 11%; grados 3/4: 3% a 5%)**
- **Respiratorio: faringitis (≤15%)**
- **Cardiovascular: Edema (5%)**
- **Sistema nervioso central: neuropatía (sensorial: 9%; motor: ≤5%)**
- **Dermatológico: prurito (7%), alopecia (6%), eritema multiforme (≤5%)**
- **Gastrointestinal: Mucositis (≤7%), estreñimiento (6%), dolor abdominal (1% a <5%)**
- **Hematológica y oncológica: trombocitopenia (8%; grados 3/4: 2%), neutropenia febril (<5%)**
- **Hepático: aumento de la alanina aminotransferasa sérica (8% a 10%), aumento de la aspartato aminotransferasa sérica (7% a 8%)**
- **Hipersensibilidad: reacción de hipersensibilidad (<5%)**
- **Infección: infección (1% a <5%), sepsis (1%)**
- **Oftálmica: conjuntivitis (≤5%), aumento de lagrimeo (1% a <5%)**
- **Varios: Fiebre (8%)**
- **<1%, posterior a la comercialización y / o informes de casos: erupción ampollosa, arritmia cardíaca, colitis, depresión, esofagitis, obstrucción gastrointestinal, anemia hemolítica, neumonitis intersticial, dolor, pancreatitis,**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

embolia pulmonar, fenómeno de retiro de radiación, síndrome de insuficiencia renal, estériles Síndrome de Johnson, arritmia cardíaca supraventricular, síncope, necrólisis epidérmica tóxica, taquicardia ventricular

.

Nueva dosificación

Dosificación: adulto

Nota: Comience a tomar suplementos vitamínicos 1 semana antes de la dosis inicial de pemetrexed: ácido fólico 400 a 1,000 mcg por vía oral una vez al día (comience 7 días antes del inicio del tratamiento; continúe diariamente durante el tratamiento y 21 días después de la última dosis de pemetrexed) y vitamina B 12 1,000 mcg IM 7 días antes del inicio del tratamiento y luego cada 3 ciclos. Administre dexametasona 4 mg por vía oral dos veces al día durante 3 días, comenzando el día antes del tratamiento para minimizar las reacciones cutáneas. Los nuevos ciclos de tratamiento no deben comenzar a menos que el Recuento de neutrófilos ≥1,500 / mm 3, las plaquetas ≥100,000 / mm 3, el CrCl ≥45 mL / minuto y la recuperación de la toxicidad no hematológica a ≤ grado 2.

Mesotelioma pleural maligno: IV: 500 mg / m 2 en el día 1 de cada ciclo de 21 días (en combinación con cisplatino); continuar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o (fuera de etiqueta) en combinación con carboplatino (Castagneto 2008; Ceresoli 2006) o (sin etiqueta) como terapia de agente único (Taylor 2008)

Cáncer de pulmón de células no pequeñas, no escamoso: IV:

El tratamiento inicial de NSCLC localmente avanzado o metastásico: 500 mg / m 2 en el día 1 de cada ciclo de 21 días (en combinación con cisplatino) para un máximo de 6 ciclos o hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

El tratamiento inicial de NSCLC metastásico: 500 mg / m 2 en el día 1 de cada ciclo de 21 días (en combinación con pembrolizumab y, o bien carboplatino o cisplatino) durante 4 ciclos; después de la terapia con base de platino, puede continuar el tratamiento con pemetrexed (solo o con pembrolizumab) como terapia de mantenimiento hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable (Gandhi 2018)

El tratamiento de mantenimiento de NSCLC localmente avanzado o metastásico (después de 4 ciclos de terapia inicial basada en platino): 500 mg / m 2 en el día 1 de cada ciclo de 21 días (como agente único); Continuar hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Tratamiento de segunda línea de la enfermedad recurrente / metastásica (después de la quimioterapia previa): 500 mg / m 2 en el día 1 de cada ciclo de 21 días (como agente único); Continuar hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Dosificación: Insuficiencia renal: adulto

La función renal puede estimarse utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault.

CrCl ≥45 mL / minuto: No es necesario ajustar la dosis.
CrCl <45 mL / minuto: el fabricante no recomienda su uso (se ha estudiado un número insuficiente de pacientes para las recomendaciones de dosis).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Toxicidad renal durante el tratamiento: retener pemetrexed hasta que CrCl sea de 45 mL / minuto o más.

Según un estudio de fase I en pacientes con cáncer avanzado con insuficiencia renal, las dosis de pemetrexed hasta 500 mg / m 2 (con suplementos vitamínicos) fueron bien toleradas en pacientes con tasa de filtración glomerular (GFR) de 40 a 79 mL / minuto; sin embargo, la acumulación se detuvo en pacientes con GFR <29 mL / minuto (debido a la toxicidad) y la acumulación no se produjo en pacientes con GFR de 30 a 39 mL / minuto. Pacientes con GFR ≥80 mL / minuto dosis toleradas de 600 mg / m 2 (Mita 2006).

Uso concomitante de ibuprofeno con disfunción renal:

CrCl ≥80 mL / minuto: No es necesario ajustar la dosis.
CrCl 45 a 79 mL / minuto: evite el ibuprofeno durante 2 días antes, el día y durante 2 días después de una dosis de pemetrexed. Controle con más frecuencia las toxicidades de mielosupresión, renal y GI si no se puede evitar la administración concomitante de ibuprofeno.

Dosificación: Insuficiencia hepática: adulto

No hay ajustes de dosis provistos en el etiquetado del fabricante; sin embargo, el aumento de AST, AST o bilirrubina total no parece afectar la farmacocinética de pemetrexed.

Dosificación: Obesidad: Adulto

Directrices de la ASCO para la dosificación adecuada de quimioterapia en adultos obesos con cáncer: utilizar el peso corporal real del paciente (peso total) para el cálculo del área de superficie corporal o la dosificación basada en el peso, especialmente cuando la intención de la terapia es curativa; manejar las toxicidades relacionadas con el régimen de la misma manera que para los pacientes no obesos; si se utiliza una reducción de la dosis debido a la toxicidad, considere la posibilidad de reanudar la dosificación basada en el peso total con ciclos subsiguientes, especialmente si se resuelve la causa de la toxicidad (p. ej., insuficiencia hepática o renal) (Griggs 2012).

Dosificación: Ajuste por Toxicidad: Adulto

Nota: Cuando se usa en combinación con otros agentes (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, pembrolizumab), esos agentes también pueden requerir una modificación de la dosis.

Toxicidad hematológica: tras la recuperación, reiniciar el tratamiento de la siguiente manera:

- **Recuento de Neutrófilo <500 / mm 3 y plaquetas ≥50,000 / mm 3 : reducir la dosis de pemetrexed al 75% de la dosis previa**
- **Plaquetas <50,000 / mm 3 sin sangrado : reducir la dosis de pemetrexed al 75% de la dosis previa**
- **Plaquetas <50,000 / mm 3 con sangrado : reducir la dosis de pemetrexed al 50% de la dosis previa**
- **Recurrente grado 3 o 4 mielosupresión después de 2 reducciones de dosis: descontinuar**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

- **Toxicidad no hematológica: retener el tratamiento hasta la recuperación a ≤ grado 2; tras la recuperación, reinicie o interrumpa la terapia de la siguiente manera:**
- **Toxicidad de grado 3 o 4 (excluyendo mucositis y neurotoxicidad): reducir la dosis de pemetrexed al 75% de la dosis previa**
- **Grado 3 o 4 diarrea o cualquier diarrea que requiera hospitalización: reduzca la dosis de pemetrexed al 75% de la dosis anterior**
- **Mucositis de grado 3 o 4: reducir la dosis de pemetrexed al 50% de la dosis previa**
- **Neurotoxicidad de grado 3 o 4: discontinuar permanentemente**
- **Neumonitis intersticial: discontinuar permanentemente**
- **Signos / síntomas de recuerdo de radiación: discontinuar permanentemente**
- **Toxicidad dermatológica grave o potencialmente mortal: descontinuar de forma permanente**

Toxicidad no hematológica recurrente de grado 3 o 4 después de 2 reducciones de dosis: descontinuar de forma permanente

Así mismo, la Sala aclara que de acuerdo con los conceptos de la Sala emitido en las Actas No. 03 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.9 y No. 05 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.7.4 las indicaciones aprobadas para este principio activo son las siguientes:

Mesotelioma pleural maligno:

- **Alimta® en combinación con cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes con mesotelioma pleural maligno no resecable que no han recibido quimioterapia previamente.**

Cáncer de pulmón no microcítico:

- **Alimta® en combinación con cisplatino, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos que tengan una histología predominantemente de célula escamosa.**

- **Pemetrexed, en combinación con Pembrolizumab y quimioterapia con platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, avanzado o metastásico y sin mutaciones EGFR o ALK.**

- **Alimta® en monoterapia está indicado como tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, salvo aquéllos que tengan histología predominantemente de célula escamosa, cuya enfermedad no ha progresado inmediatamente después de un régimen quimioterápico basado en un platino.**

- **Alimta® en monoterapia está indicado para el tratamiento en segunda línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos que tengan histología predominantemente de célula escamosa.**

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar el inserto e IPP ajustados al presente concepto.

3.1.9.3. FLUTIFORM® 50 mcg / 5 mcg

Expediente : 20091147

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Radicado : 20191097194
Fecha : 23/05/2019
Interesado : Mundipharma Colombia S.A.S.

Composición:
Cada activación (dosis) contiene 50 mcg de Propionato de Fluticasona (micronizado) + 5 mcg de Fumarato de Formoterol Dihidratado (micronizado)

Forma farmacéutica: Suspensión para Inhalación.

Indicaciones:

Esta combinación de dosis fija de propionato de fluticasona y fumarato de formoterol es indicada para el tratamiento regular del asma cuando es apropiado el uso de un producto combinado (un corticosteroide inhalado y un agonista ß2 de acción prolongada):

- en pacientes no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y agonistas ß2 inhalados de acción corta "según necesidad".

- en pacientes que ya fueron controlados adecuadamente con un corticosteroide inhalado y un agonista ß2 de acción prolongada. flutiform® 50 microgramos / 5 microgramos y 125 microgramos / 5 microgramos es indicado para adultos y adolescentes de 12 años o más. flutiform® 250 microgramos / 10 microgramos es indicado solo para adultos.

Contraindicaciones:
Contraindicaciones: hipersensibilidad a cualquiera de los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:
El tratamiento del asma debe seguir normalmente un programa escalonado, las respuestas de los pacientes deben ser controladas clínicamente y mediante pruebas de función pulmonar. Este medicamento para inhalación no debe utilizarse para tratar los síntomas agudos del asma para los que se necesita un broncodilatador de acción rápida y corta. Se debe aconsejar a los pacientes que tengan siempre su medicamento disponible para ser utilizado para el alivio en caso de ataque de asma agudo. El uso profiláctico de este medicamento para inhalación en asma inducida por ejercicio no ha sido estudiado. Para tal uso, un broncodilatador separado de acción rápida debe ser considerado.

Se les debe recordar a los pacientes que hagan uso de su dosis indicada de mantenimiento de este medicamento para inhalación, aun cuando estén asintomáticos. Los pacientes no deben iniciar el tratamiento con este medicamento para inhalación durante una exacerbación, o si presentan empeoramiento significativo o deterioro agudo del asma.

Durante el tratamiento con este medicamento para inhalación pueden producirse eventos adversos serios relacionados con el asma y exacerbaciones. Se les debe pedir a los pacientes que continúen con el tratamiento pero que acudan a un médico si los síntomas del asma permanecen sin control o si empeoran después del inicio del tratamiento con este medicamento para inhalación.

Este medicamento para inhalación no debe ser utilizado como el primer tratamiento para el asma. Si se necesita el uso creciente de broncodilatadores de acción corta para aliviar el asma, si los broncodilatadores de acción corta se vuelven menos eficaces o ineficaces o si

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

persisten los síntomas del asma, el paciente debe ser examinado por su médico lo antes posible ya que cualquiera de ellos puede indicar un deterioro del control del asma y tal vez sea necesario cambiar su tratamiento.

El deterioro repentino y progresivo del control del asma es potencialmente un riesgo para la vida y el paciente debe someterse a una evaluación médica urgente. Debería considerarse la posibilidad de aumentar la terapia con corticosteroides. El paciente también debe ser examinado por un médico cuando la dosis actual de este medicamento para inhalación no ha proporcionado un control adecuado del asma. Se deben considerar otras terapias con corticosteroides. Una vez que los síntomas del asma estén controlados, puede considerarse la posibilidad de reducir gradualmente la dosis de este medicamento para inhalación. Es importante la revisión periódica de los pacientes en la fase de disminución de la dosis. Debe ser usada la dosis mínima efectiva de este medicamento para inhalación. El tratamiento con este medicamento para inhalación no debe interrumpirse de manera brusca en pacientes con asma debido al riesgo de exacerbación.

El tratamiento debe ir disminuyéndose bajo la supervisión de un médico. La exacerbación de los síntomas clínicos del asma puede deberse a una infección bacteriana aguda del tracto respiratorio y es posible que el tratamiento necesite antibióticos apropiados, el aumento de los corticosteroides inhalados y un curso corto de corticosteroides orales. Un broncodilatador inhalado de acción rápida debe ser utilizado como medicación de rescate. Al igual que con todos los medicamentos inhalados que contienen corticosteroides, este medicamento para inhalación se debe administrar con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar, tuberculosis latente o pacientes con infecciones fúngicas, virales o de otro tipo de las vías aéreas. Cualquier tipo de infección siempre debe ser tratada adecuadamente si se hace uso de este medicamento para inhalación.

Este medicamento para inhalación debe utilizarse con precaución en pacientes con tirotoxicosis, feocromocitoma, diabetes mellitus, hipopotasemia no corregida o en pacientes predispuestos a bajos niveles de potasio sérico, la miocardiopatía hipertrófica obstructiva, estenosis aórtica subvalvular idiopática, hipertensión severa, aneurisma u otros trastornos cardiovasculares severos, tales como enfermedad isquémica cardíaca, arritmias cardíacas o insuficiencia cardíaca severa.

La hipopotasemia potencialmente grave puede ser consecuencia de las altas dosis de agonistas ß2. El tratamiento concomitante de agonistas ß2 con fármacos que pueden inducir hipopotasemia o potenciar un efecto hipopotasémico como por ejemplo, derivados de la xantina, esteroides y diuréticos, pueden agregar un posible efecto hipopotasémico de los agonistas ß2. Se recomienda especial precaución en el asma inestable con un uso variable de broncodilatadores de rescate, en el asma severo agudo ya que el riesgo asociado puede aumentar por hipoxia y en otras condiciones, cuando aumenta la probabilidad de efectos adversos de hipopotasemia.

Se recomienda controlar los niveles de potasio sérico durante estas circunstancias. Se deberá tener precaución al tratar a pacientes con intervalo qtc prolongado. El formoterol en sí puede inducir la prolongación del intervalo qtc. Como para todos los ß2 agonistas, se deben considerar los controles adicionales de glucosa en pacientes diabéticos. Se debe tener cuidado cuando los pacientes pasan a hacer uso de la terapia con este medicamento para inhalación, sobre todo si hay alguna razón para suponer que la función suprarrenal está alterada a causa de un tratamiento previo con esteroides sistémicos. Al igual que con otras terapias de inhalación, pueden producirse broncoespasmos paradójicos con un aumento inmediato de las sibilancias y falta de aliento después de la dosificación. El broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador inhalado de acción rápida, y debe tratarse de inmediato.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Este medicamento para inhalación debe interrumpirse inmediatamente, se debe evaluar al paciente y debe comenzar una terapia alternativa en caso de ser necesario. Pueden aparecer efectos sistémicos con cualquier corticosteroide inhalado, particularmente a dosis elevadas prescritas durante largos periodos.

Es menos probable que estos efectos ocurran con los corticosteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de cushing, rasgos cushingoides, supresión suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma y más raramente, una serie de efectos psicológicos o de comportamiento, tales como hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (especialmente en niños).

Es importante, por lo tanto, que el paciente sea examinado periódicamente y que la dosis de corticosteroides inhalados sea reducida a la dosis más baja con la que se mantenga un control eficaz del asma. El tratamiento prolongado en pacientes con dosis altas de corticosteroides inhalados puede causar supresión suprarrenal y crisis suprarrenal aguda. Los niños y adolescentes <16 años que reciben dosis altas de propionato de fluticasona (habitualmente = 1000 microgramos / día) pueden estar en riesgo particular. También se han descrito casos muy raros de supresión suprarrenal y crisis suprarrenal aguda con dosis de propionato de fluticasona entre 500 y menos de 1000 microgramos. Las situaciones que potencialmente podrían desencadenar una crisis suprarrenal aguda incluyen trauma, cirugía, infección o cualquier reducción rápida de la dosis. Los síntomas que aparecen son habitualmente vagos y pueden incluir anorexia, dolor abdominal, pérdida de peso, cansancio, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, hipotensión, disminución del nivel de consciencia, hipoglucemia y convulsiones.

Se debe considerar el tratamiento adicional con corticosteroides sistémicos durante períodos de estrés o cirugía electiva. Los beneficios de la terapia inhalada con propionato de fluticasona deben reducir al mínimo la necesidad de esteroides orales, pero los pacientes que son transferidos de esteroides orales pueden permanecer en riesgo de alteración de la reserva suprarrenal durante un tiempo considerable. Los pacientes que necesitaron terapia de altas dosis de corticosteroides de emergencia en el pasado también pueden estar en riesgo. Esta posibilidad de alteración residual deberá siempre tenerse en cuenta en situaciones de emergencia y electivas que probablemente produzcan estrés, y debe considerarse el tratamiento con corticosteroides apropiados.

El grado de insuficiencia suprarrenal puede ser que necesite el asesoramiento de especialistas antes de los procedimientos electivos. En situaciones de posible deterioro de la función suprarrenal, la función del eje hipotalámico pituitario adrenocortical (hpa) debe ser monitoreada regularmente. Existe un mayor riesgo de efectos colaterales sistémicos cuando se combina el propionato de fluticasona con inhibidores potentes del cyp3a4. El paciente debe ser consciente de que esta inhalación combinada de dosis fija es una terapia profiláctica y como tal tiene que ser utilizada con regularidad incluso en períodos asintomáticos para obtener el máximo beneficio. El uso de una cámara inhaladora puede conducir a un posible aumento de la deposición pulmonar y un aumento potencial de absorción sistémica y efectos adversos sistémicos.

Como las fracciones de fluticasona y formoterol que llegan a la circulación sistémica se eliminan principalmente por medio del metabolismo hepático, se puede esperar un aumento de la exposición en pacientes con insuficiencia hepática severa. Se debe informar a los pacientes que este medicamento para inhalación contiene una pequeña cantidad de etanol (aproximadamente 1,00 mg por pulsación), sin embargo, esta cantidad de etanol es insignificante y no representa riesgo para los pacientes. El uso de agentes beta 2 inhalados de acción prolongada está asociado al incremento de mortalidad en pacientes asmáticos.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Advertencias y precauciones: aumento del riesgo de exacerbaciones severas y de muerte, relacionado con su consumo, como monoterapia en el tratamiento del asma. El uso de un laba solo, sin el uso de un medicamento para el control del asma a largo plazo, tal como un corticosteroide inhalado, está contraindicado en el tratamiento del asma.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de interacciones
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión SmPC - CCDS fluticasona/formoterol 08-Abr-2019, V4
- Información para Prescribir Versión SmPC - CCDS fluticasona/formoterol 08-Abr-2019, V4

Nueva dosificación

Posologia y modo de uso

Posología

Para uso por inhalación.

Los pacientes deben recibir capacitación para el uso del inhalador y su asma debe ser controlada regularmente por un médico, para que la dosis de Flutiform® por inhalación que están recibiendo siga siendo la dosis óptima y solamente sea modificada por consejo médico. La dosis debe ajustarse a la dosis mínima con la cual se mantenga un control efectivo de los síntomas.

Una vez que se logra controlar el asma con la dosis más baja de Flutiform® por inhalación administrado dos veces al día, es necesario revisar el tratamiento y considerar si los pacientes deben ser tratados con un solo corticosteroide inhalado. Como principio general, la dosis debe ajustarse a la dosis más baja con la que se mantenga un control eficaz de los síntomas. Es extremadamente importante la revisión periódica de los pacientes en la fase de disminución de la dosis.

No existen datos disponibles para el uso de Flutiform® por inhalación en pacientes con EPOC. Flutiform® por inhalación no debe ser utilizado en pacientes con EPOC.

Los pacientes deben recibir la dosis de Flutiform® por inhalación que contenga la dosis de propionato de fluticasona adecuada a la gravedad de su enfermedad. Nota: La dosis de Flutiform® 50 microgramos / 5 microgramos no es adecuada para adultos y adolescentes con asma severa. Los médicos deben ser conscientes de que, en los pacientes con asma, el propionato de fluticasona es tan eficaz como algunos otros esteroides inhalados cuando se administra aproximadamente la mitad de la dosis total diaria (en microgramos). En caso de que un paciente en particular necesite dosis fuera de los regímenes de dosis recomendados, se le deben prescribir las dosis adecuadas de β2 agonistas y del corticosteroide inhalado en inhaladores separados, o las dosis apropiadas de corticosteroide inhalado solo.

Flutiform® para inhalación se administra mediante un inhalador presionando el dosificador presurizado y respirando la dosis medida (pMDI), que también contiene un indicador de dosis integrado. Cada inhalador proporcionará al menos 120 activaciones (60 dosis).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Sólo para Flutiform® para inhalación 50 mcg/5 mcg
Dosis recomendada para adultos, adolescentes y niños de 5 años en adelante:

Flutiform® para inhalación 50 microgramos / 5 microgramos - dos inhalaciones dos veces por día normalmente administradas por la mañana y por la tarde.

Si el asma del paciente permanece poco controlada, la dosis diaria total de los corticosteroides inhalados se puede aumentar mediante la administración de una dosis mayor de esta combinación de productos - es decir Flutiform® para inhalación 125 microgramos / 5 microgramos - dos inhalaciones (activaciones) dos veces al día.

Sólo para adultos:

La dosis diaria total se puede aumentar más si el asma sigue estando mal controlado mediante la administración de la dosis más alta de este producto combinado - es decir Flutiform® para inhalación 250 microgramos/10 microgramos - dos inhalaciones dos veces por día. La concentración más alta está destinada sólo para el uso en adultos.

Niños menores de 5 años: No hay experiencia clínica en niños menores de 4 años. Se dispone de datos limitados en niños de 4 a 5 años de edad. No se recomienda el uso por inhalación presurizada de Flutiform® en ninguna concentración en niños menores de 5 años de edad.

Sólo para Flutiform® para inhalación 125 mcg/5 mcg

Dosis recomendada para adultos y adolescentes de 12 años o más:

Flutiform® 125 mcg/5 mcg para inhalación - dos inhalaciones dos veces por día normalmente administradas por la mañana y por la tarde.

Los pacientes pueden ser transferidos a la concentración más baja de esta combinación de productos - es decir Flutiform® 50 mcg/5 mcg para inhalación - si su asma se controla adecuadamente. La dosis de un paciente debe ajustarse a la dosis mínima con la que se mantenga un control eficaz de los síntomas.

Sólo para adultos:

La dosis diaria total se puede aumentar más si el asma sigue estando mal controlado mediante la administración de la dosis más alta de este producto combinado - es decir Flutiform® para inhalación 250 microgramos/10 microgramos - dos inhalaciones dos veces por día. La concentración más alta está destinada sólo para el uso en adultos, no debe utilizarse en adolescentes a partir de los 12 años.

Niños menores de 12 años:

No existen datos disponibles para esta concentración de Flutiform® para inhalación en niños. La experiencia en niños menores de 12 años de edad es limitada.

Sólo para Flutiform® para inhalación 250mcg/10 mcg

Dosis recomendada para adultos:

Flutiform® 250 mcg/10 mcg para inhalación - dos inhalaciones dos veces por día normalmente administradas por la mañana y por la tarde.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Los pacientes pueden ser transferidos a la concentración más baja de esta combinación de productos - es decir Flutiform® 125 mcg/5 mcg para inhalación o en última instancia Flutiform® 50 mcg/5 mcg para inhalación - si su asma se controla adecuadamente. La dosis de un paciente debe ajustarse a la dosis mínima con la que se mantenga un control eficaz de los síntomas.

Adolescentes menores de 18 años y niños:

No existen datos disponibles para esta concentración de Flutiform® para inhalación en niños o adolescentes. La experiencia en niños es limitada.

Flutiform® 250 mcg/10 mcg para inhalación no se debe utilizar en los adolescentes. Sin embargo, existen menores concentraciones disponibles - es decir, 50 mcg/5 mcg o 125 mcg/ 5 mcg - que se pueden usar en los adolescentes.

Flutiform ® inhalador - todas las concentraciones

Grupos especiales de pacientes:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

No existen datos disponibles para el uso de Flutiform® para inhalación en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Estos pacientes deben ser periódicamente monitoreados por un médico para asegurarse de ajustar a la dosis mínima con la que se mantenga un control eficaz de los síntomas. Como las fracciones de fluticasona y formoterol que llegan a la circulación sistémica se eliminan principalmente por el metabolismo hepático, en los pacientes con insuficiencia hepática grave se puede esperar un aumento de la exposición.

Información general:

Los corticosteroides inhalados solos son la primera línea de tratamiento para la mayoría de los pacientes. Flutiform® para inhalación no está destinado para el tratamiento inicial del asma leve. Para los pacientes con asma severa debe establecerse el tratamiento con corticosteroides inhalados antes de recetar un producto combinado de dosis fija.

Los pacientes deben ser conscientes de que Flutiform® para inhalación debe ser usado diariamente para obtener el máximo beneficio, incluso en períodos asintomáticos.

Los pacientes que utilizan Flutiform® para inhalación no deben usar β2 agonistas de acción prolongada adicionales por ningún motivo. Si en el período comprendido entre las dosis surgen síntomas de asma, deben tomarse agonistas β2 inhalados de acción corta para lograr un alivio inmediato.

Para los pacientes que actualmente están recibiendo terapias con dosis medianas a altas de corticosteroides inhalados, y cuya severidad de la enfermedad justifica claramente el tratamiento con dos terapias de mantenimiento, la dosis inicial recomendada es de dos inhalaciones dos veces por día de Flutiform® para inhalación 125 microgramos / 5 microgramos.

El uso de una cámara inhaladora con Flutiform® es recomendada para inhalación en pacientes que tienen dificultades para sincronizar la activación del aerosol con la inspiración.
Se debe instruir a los pacientes para el uso y cuidado adecuados de su inhalador y la cámara inhaladora y su técnica debe ser controlada para asegurar la administración óptima del fármaco inhalado en los pulmones.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

El reajuste a la dosis efectiva más baja debe realizarse siempre después de la incorporación de la cámara inhaladora.

Nuevas precauciones o advertencias

Precauciones y advertencias

El tratamiento del asma debe seguir normalmente un programa escalonado, las respuestas de los pacientes deben ser controladas clínicamente y mediante pruebas de función pulmonar. Flutiform® para inhalación no debe utilizarse para tratar los síntomas agudos del asma para los que se necesita un broncodilatador de acción rápida y corta. Se debe aconsejar a los pacientes que tengan siempre su medicamento disponible para ser utilizado para el alivio en caso de ataque de asma agudo.

El uso profiláctico de Flutiform® para inhalación en asma inducida por ejercicio no ha sido estudiado. Para tal uso, un broncodilatador separado de acción rápida debe ser considerado. Se les debe recordar a los pacientes que hagan uso de su dosis indicada de mantenimiento de Flutiform® para inhalación, aun cuando estén asintomáticos. Los pacientes no deben iniciar el tratamiento con Flutiform® para inhalación durante una exacerbación, o si presentan empeoramiento significativo o deterioro agudo del asma.

Durante el tratamiento con Flutiform® para inhalación pueden producirse eventos adversos serios relacionados con el asma y exacerbaciones. Se les debe pedir a los pacientes que continúen con el tratamiento pero que acudan a un médico si los síntomas del asma permanecen sin control o si empeoran después del inicio del tratamiento con Flutiform® para inhalación.
Flutiform® para inhalación no debe ser utilizado como el primer tratamiento para el asma.

Si se necesita el uso creciente de broncodilatadores de acción corta para aliviar el asma, si los broncodilatadores de acción corta se vuelven menos eficaces o ineficaces o si persisten los síntomas del asma, el paciente debe ser examinado por su médico lo antes posible ya que cualquiera de ellos puede indicar un deterioro del control del asma y tal vez sea necesario cambiar su tratamiento.

El deterioro repentino y progresivo del control del asma es potencialmente un riesgo para la vida y el paciente debe someterse a una evaluación médica urgente. Debería considerarse la posibilidad de aumentar la terapia con corticosteroides. El paciente también debe ser examinado por un médico cuando la dosis actual de Flutiform® para inhalación no ha proporcionado un control adecuado del asma. Se deben considerar otras terapias con corticosteroides.

Una vez que los síntomas del asma estén controlados, puede considerarse la posibilidad de reducir gradualmente la dosis de Flutiform® para inhalación. Es importante la revisión periódica de los pacientes en la fase de disminución de la dosis. Debe ser usada la dosis mínima efectiva de Flutiform® para inhalación. El tratamiento con Flutiform® para inhalación no debe interrumpirse de manera brusca en pacientes con asma debido al riesgo de exacerbación.

El tratamiento debe ir disminuyéndose bajo la supervisión de un médico.

La exacerbación de los síntomas clínicos del asma puede deberse a una infección bacteriana aguda del tracto respiratorio y es posible que el tratamiento necesite antibióticos apropiados, el aumento de los corticosteroides inhalados y un curso corto de corticosteroides orales. Un broncodilatador inhalado de acción rápida debe ser utilizado como medicación de rescate. Al igual que con todos los medicamentos inhalados que contienen corticosteroides, Flutiform®

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

para inhalación se debe administrar con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar, tuberculosis latente o pacientes con infecciones fúngicas, virales o de otro tipo de las vías aéreas.

Cualquier tipo de infección siempre debe ser tratada adecuadamente si se hace uso de Flutiform® para inhalación. Flutiform® para inhalación debe utilizarse con precaución en pacientes con tirotoxicosis, feocromocitoma, diabetes mellitus, hipopotasemia no corregida o en pacientes predispuestos a bajos niveles de potasio sérico, la miocardiopatía hipertrófica obstructiva, estenosis aórtica subvalvular idiopática, hipertensión severa, aneurisma u otros trastornos cardiovasculares severos, tales como enfermedad isquémica cardíaca, arritmias cardíacas o insuficiencia cardíaca severa.

La hipopotasemia potencialmente grave puede ser consecuencia de las altas dosis de agonistas β2. El tratamiento concomitante de agonistas β2 con fármacos que pueden inducir hipopotasemia o potenciar un efecto hipopotasémico como, por ejemplo, derivados de la xantina, esteroides y diuréticos, pueden agregar un posible efecto hipopotasémico de los agonistas β2. Se recomienda especial precaución en el asma inestable con un uso variable de broncodilatadores de rescate, en el asma severo agudo ya que el riesgo asociado puede aumentar por hipoxia y en otras condiciones, cuando aumenta la probabilidad de efectos adversos de hipopotasemia. Se recomienda controlar los niveles de potasio sérico durante estas circunstancias.

Se deberá tener precaución al tratar a pacientes con intervalo QTc prolongado. El formoterol en sí puede inducir la prolongación del intervalo QTc.

Como para todos los β2 agonistas, se deben considerar los controles adicionales de glucosa en pacientes diabéticos.

Se debe tener cuidado cuando los pacientes pasan a hacer uso de la terapia con Flutiform® para inhalación, sobre todo si hay alguna razón para suponer que la función suprarrenal está alterada a causa de un tratamiento previo con esteroides sistémicos.

Al igual que con otras terapias de inhalación, pueden producirse broncoespasmos paradójicos con un aumento inmediato de las sibilancias y falta de aliento después de la dosificación. El broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador inhalado de acción rápida, y debe tratarse de inmediato. Flutiform® para inhalación debe interrumpirse inmediatamente, se debe evaluar al paciente y debe comenzar una terapia alternativa en caso de ser necesario.

Pueden aparecer efectos sistémicos con cualquier corticosteroide inhalado, particularmente a dosis elevadas prescritas durante largos periodos. Es menos probable que estos efectos ocurran con los corticosteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de Cushing, rasgos cushingoides, supresión suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma y más raramente, una serie de efectos psicológicos o de comportamiento, tales como hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (especialmente en niños). Es importante, por lo tanto, que el paciente sea examinado periódicamente y que la dosis de corticosteroides inhalados sea reducida a la dosis más baja con la que se mantenga un control eficaz del asma. El tratamiento prolongado en pacientes con dosis altas de corticosteroides inhalados puede causar supresión suprarrenal y crisis suprarrenal aguda. Los niños y adolescentes <16 años que reciben dosis altas de propionato de fluticasona (habitualmente ≥ 1000 microgramos / día) pueden estar en riesgo particular. También se han descriptos casos muy raros de supresión suprarrenal y crisis suprarrenal aguda con dosis de propionato de fluticasona entre 500 y menos de 1000 microgramos. Las situaciones que potencialmente podrían desencadenar una crisis suprarrenal aguda incluyen trauma, cirugía, infección o cualquier reducción rápida de la dosis. Los síntomas que aparecen son

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

habitualmente vagos y pueden incluir anorexia, dolor abdominal, pérdida de peso, cansancio, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, hipotensión, disminución del nivel de consciencia, hipoglucemia y convulsiones. Se debe considerar el tratamiento adicional con corticosteroides sistémicos durante períodos de estrés o cirugía electiva.

Los beneficios de la terapia inhalada con propionato de fluticasona deben reducir al mínimo la necesidad de esteroides orales, pero los pacientes que son transferidos de esteroides orales pueden permanecer en riesgo de alteración de la reserva suprarrenal durante un tiempo considerable. Los pacientes que necesitaron terapia de altas dosis de corticosteroides de emergencia en el pasado también pueden estar en riesgo. Esta posibilidad de alteración residual deberá siempre tenerse en cuenta en situaciones de emergencia y electivas que probablemente produzcan estrés, y debe considerarse el tratamiento con corticosteroides apropiados. El grado de insuficiencia suprarrenal puede ser que necesite el asesoramiento de especialistas antes de los procedimientos electivos. En situaciones de posible deterioro de la función suprarrenal, la función del eje hipotalámico pituitario adrenocortical (HPA) debe ser monitoreada regularmente.

Existe un mayor riesgo de efectos colaterales sistémicos cuando se combina el propionato de fluticasona con inhibidores potentes del CYP3A4

El paciente debe ser consciente de que esta inhalación combinada de dosis fija es una terapia profiláctica y como tal tiene que ser utilizada con regularidad incluso en períodos asintomáticos para obtener el máximo beneficio.

El uso de una cámara inhaladora puede conducir a un posible aumento de la deposición pulmonar y un aumento potencial de absorción sistémica y efectos adversos sistémicos.
Como las fracciones de fluticasona y formoterol que llegan a la circulación sistémica se eliminan principalmente por medio del metabolismo hepático, se puede esperar un aumento de la exposición en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Se debe informar a los pacientes que Flutiform® para inhalación contiene una pequeña cantidad de etanol (aproximadamente 1,00 mg por pulsación), sin embargo, esta cantidad de etanol es insignificante y no representa riesgo para los pacientes.

El uso de agentes β 2 inhalados de acción prolongada está asociado al incremento de mortalidad en paciente s asmáticos.

Los agonistas β2-adrenérgicos de acción prolongada (ABAP), como el formoterol, uno de los ingredientes activos en FLUTIFORM, aumenta el riesgo de muerte relacionada con el asma. Los datos de un gran estudio controlado con placebo de los EE.UU comparó la seguridad de otro agonista β2-adrenérgicos de acción prolongada (salmeterol) o placebo añadido al tratamiento habitual del asma mostraron un aumento en las muertes relacionadas con el asma en los pacientes que recibieron salmeterol.. Esta constatación con salmeterol se considera un efecto de la clase de los ABAP, incluyendo formoterol. Los datos actualmente disponibles no son suficientes para determinar si el uso concurrente de corticosteroides inhalados u otros medicamentos de control del asma a largo plazo mitiga el aumento de riesgo de muerte relacionada con el asma de ABAP. Los datos disponibles de ensayos clínicos controlados sugieren que los ABAP incrementan el riesgo de hospitalización relacionada con el asma en pacientes pediátricos y adolescentes.

Aumento del riesgo de exacerbaciones severas y de muerte, relacionado con su consumo, como monoterapia en el tratamiento del asma.

El uso de un LABA solo, sin el uso de un medicamento para el control del asma a largo plazo, tal como un corticosteroide inhalado, está contraindicado en el tratamiento del asma.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

El uso sistémico y tópico de corticosteroides puede producir alteraciones visuales. Si un Paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, debe consultar con un oftalmólogo, para evaluar la presencia de cataratas, glaucoma o enfermedades raras como Coriorretinopatia Serosa Central (CRSC).

Población pediátrica

Se recomienda controlar regularmente la altura de los niños que reciben tratamiento prolongado con corticosteroides inhalados. Si se ralentiza el crecimiento, se debe revisar la terapia con el objetivo de reducir la dosis de corticosteroides inhalados, si es posible, a la dosis más baja a la que se mantiene un control efectivo del asma. Además, se debe considerar la posibilidad de remitir al paciente a un especialista en respiración pediátrica.
Los posibles efectos sistémicos informados para los componentes individuales de Flutiform® incluyen el síndrome de Cushing, las características de Cushingoid, la supresión suprarrenal y el retraso del crecimiento en niños y adolescentes. Los niños también pueden experimentar ansiedad, trastornos del sueño y cambios de comportamiento, como hiperactividad e irritabilidad.

Para uso por inhalación.

Se dispone de datos limitados en niños menores de 5 años. No se recomienda el uso de Flutiform® en niños menores de 5 años de edad.

Nuevas interacciones

Interacciones medicamentosas

No se han realizado estudios formales de interacción de Flutiform® para inhalación con otros fármacos. Flutiform® para inhalación contiene cromoglicato de sodio en niveles no farmacológicos. Los pacientes no deben interrumpir ningún fármaco que contenga cromoglicato.

El propionato de fluticasona, un componente individual de Flutiform® para inhalación, es un sustrato de CYP3A4. Los efectos de la administración concomitante a corto plazo de inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nelfinavir, saquinavir, ketoconazol, telitromicina, cobicistatina), junto con Flutiform® para inhalación es de menor relevancia clínica, pero deben adoptarse precauciones en el tratamiento a largo plazo y en lo posible debe evitarse la administración conjunta con esos fármacos.

Es esperado que aumente el riesgo de efectos secundarios sistémicos. La combinación debe evitarse a menos que el beneficio supere el aumento del riesgo de efectos secundarios sistémicos de los corticosteroides, en cuyo caso los pacientes deben ser monitoreados para detectar efectos secundarios sistémicos de los corticosteroides.

Particularmente, la medicación concomitante de ritonavir debe evitarse a menos que el beneficio supere el aumento del riesgo de efectos colaterales de glucocorticoides sistémicos. Falta información acerca de esta interacción de propionato de fluticasona. Se han notificado casos de síndrome de Cushing y supresión suprarrenal.

Los cambios en el ECG y / o la hipopotasemia que pueden resultar de la administración de diuréticos ahorradores de potasio (como los diuréticos de asa o tiazidas) pueden ser sumamente agravados por los agonistas β, especialmente cuando se supera la dosis recomendada del agonista β. Aunque el significado clínico de estos efectos no se conoce, se

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

recomienda precaución en la administración conjunta de un agonista β con diuréticos ahorradores de potasio.

Los derivados de xantina y glucocorticosteroides pueden añadirse a un posible efecto hipopotasémico de los agonistas β.

Además, la L-dopa, L-tiroxina, la oxitocina y el alcohol pueden reducir la tolerancia cardíaca a los simpaticomiméticos β2.

El tratamiento concomitante con inhibidores de la monoaminooxidasa, incluidos los agentes con propiedades similares como la furazolidona y procarbazina, pueden provocar reacciones hipertensivas.

Existe un riesgo elevado de arritmias en pacientes que reciben anestesia concomitante con hidrocarburos halogenados.

El uso concomitante de otros fármacos β adrenérgicos puede tener un efecto potencialmente aditivo.

La hipopotasemia puede aumentar el riesgo de arritmias en pacientes que son tratados con glucósidos digitálicos. El fumarato de formoterol, al igual que con otros agonistas β2, se debe administrar con extrema precaución a pacientes que están siendo tratados con antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la monoaminooxidasa, y durante las dos semanas siguientes después de la interrupción, o de otros fármacos que prolonguen el intervalo QTc, tales como antipsicóticos (incluyendo fenotiazinas), quinidina, disopiramida, procainamida y antihistamínicos. Los fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QTc pueden aumentar el riesgo de arritmias ventriculares.

Si los fármacos adicionales adrenérgicos se van a administrar por cualquier vía, deben usarse con precaución, porque pueden potenciarse los efectos simpáticos farmacológicamente predecibles de formoterol.

Los antagonistas de los receptores beta-adrenérgicos (bloqueadores β) y fumarato de formoterol pueden inhibir el efecto de los mismos cuando se administran conjuntamente. Los betabloqueantes también pueden producir broncoespasmo severo en pacientes asmáticos. Por lo tanto, los pacientes con asma no deberían ser tratados con bloqueadores β y esto incluye bloqueadores β utilizados como gotas para los ojos para el tratamiento de glaucoma. Sin embargo, en ciertas circunstancias, por ejemplo, como profilaxis después de infarto de miocardio, es posible que no haya alternativas aceptables para el uso de bloqueadores β en pacientes con asma. En este contexto, podrían considerarse los bloqueadores cardioselectivos β, aunque se deben administrar con precaución.

Nuevas reacciones adversas

Reacciones adversas

Las reacciones adversas que se han asociado con Flutiform® para inhalación durante el desarrollo clínico se muestran en la tabla que figura a continuación, enumeradas por el sistema de clasificación de órganos. Las siguientes categorías de frecuencia constituyen la base para la clasificación de las reacciones adversas como: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 y <1/10), poco frecuentes (≥ 1/1, 000 y <1/100), raras (≥ 1/10,000 <1/1,000), muy raras (<1/10, 000) y frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Sistema de clasificación de órganos	Eventos Adversos	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Candidiasis oral Sinusitis aguda	Raro
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperglucemia	Poco frecuente
Trastornos psiquiátricos	Sueños anormales Agitación, Insomnio	Raro
	Hiperactividad psicomotora, ansiedad, depresión, agresividad, cambios de comportamiento (principalmente en niños)	No se conoce
Trastornos del Sistema Nervioso	Dolor de cabeza Temblor Mareo Disgeusi	Poco frecuente
Trastornos oculares	Visión borrosa	No conocido
Trastornos auditivos y laberínticos	Vértigo	Raro
Trastornos cardíacos	Palpitaciones Extrasístoles	Poco frecuente
	Angina de pecho Taquicardia	Raro
Trastornos vasculares	Hipertensión	Raro
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Exacerbación del asma Afonía Irritación de la garganta	Poco frecuente
	Disnea Tos	Raro
Trastornos gastrointestinales	Sequedad en la boca	Poco frecuente
	Diarrea Dispepsia	Raro
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Raro
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares	Raro
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Edema periférico	Poco frecuente
	Astenia	Raro

Al igual que con otros tratamientos por inhalación, puede presentarse broncoespasmo paradójico con un aumento inmediato de las sibilancias y falta de aliento después de la administración. El broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador inhalado de acción rápida, y debe tratarse de inmediato. Flutiform® para inhalación debe interrumpirse inmediatamente, se debe evaluar al paciente y comenzar una terapia alternativa en caso de ser necesario.

Ya que Flutiform® para inhalación contiene propionato de fluticasona y fumarato de formoterol, puede presentarse el mismo patrón de efectos indeseables como el que se ha informado para estas sustancias. Los siguientes efectos adversos se asocian con propionato de fluticasona y fumarato de formoterol, pero no se han visto durante el desarrollo clínico de Flutiform® para inhalación.

Población Pediátrica

Los posibles efectos sistémicos informados para los componentes individuales de Flutiform® incluyen el síndrome de Cushing, las características de Cushingoid, la supresión suprarrenal y el retraso del crecimiento en niños y adolescentes. Los niños también pueden experimentar ansiedad, trastornos del sueño y cambios de comportamiento, como hiperactividad e irritabilidad. Los estudios realizados con Flutiform® demostraron un perfil de seguridad y tolerabilidad similar al de la monoterapia con fluticasona en niños de 5 a 11 años y fluticasona / salmeterol en niños de 4 a 12 años. El tratamiento a largo plazo con Flutiform® durante 6 meses en niños no mostró ningún indicio de retraso del crecimiento o supresión suprarrenal. Otro estudio farmacodinámico realizado en niños de 5 a 11 años de edad mostró un efecto similar en la tasa de crecimiento de la pierna más baja según lo medido por la knemometría

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

después del tratamiento con Flutiform® en comparación con la monoterapia con fluticasona durante 2 semanas.

Propionato de fluticasona: reacciones de hipersensibilidad como urticaria, prurito, angioedema, (principalmente facial y orofaríngeo), reacciones anafilácticas. Pueden presentarse efectos sistémicos de los corticosteroides inhalados, especialmente en dosis elevadas prescritas durante periodos prolongados. Estos pueden incluir el síndrome de Cushing, rasgos cushingoides, supresión suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma, trastornos del sueño, contusión, atrofia de la piel y susceptibilidad a las infecciones. La capacidad de adaptarse al estrés podría verse afectada. Sin embargo, es menos probable que ocurran los efectos sistémicos descritos con los corticosteroides inhalados que con los corticosteroides orales. El tratamiento prolongado con dosis altas de corticosteroides inhalados puede causar supresión suprarrenal clínicamente significativa y crisis suprarrenal aguda. La administración adicional de corticosteroides sistémicos puede ser necesaria durante períodos de estrés (trauma, cirugía, infección).

Fumarato de formoterol: Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo hipotensión, urticaria, edema, angioneurótico, prurito, exantema), prolongación del intervalo QTc, hipopotasemia, náuseas, mialgia, aumento de los niveles de lactato en sangre. El tratamiento con β2 agonistas tal como formoterol puede dar como resultado un aumento en los niveles de insulina en sangre, ácidos grasos libres, glicerol y cuerposcetónicos.

Se han informado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que utilizan el cromoglicato de sodio inhalado como un ingrediente activo. Aunque Flutiform® para inhalación contiene sólo una baja concentración de cromoglicato de sodio como excipiente, se desconoce si las reacciones de hipersensibilidad son dosis dependientes.

En el caso improbable de una reacción de hipersensibilidad a Flutiform® para inhalación, el tratamiento debe iniciarse de acuerdo con el tratamiento estándar para cualquier otra reacción de hipersensibilidad, que puede incluir el uso de antihistamínicos y otros tratamientos según se requiera. Es posible que Flutiform® para inhalación deba interrumpirse en forma inmediata y que deba comenzarse un tratamiento alternativo del asma en caso de ser necesario.

La disfonía y la candidiasis pueden aliviarse haciéndose gárgaras o enjuagándose la boca con agua o cepillándose los dientes después de usar el producto. La candidiasis sintomática puede ser tratada con terapia antifúngica tópica mientras se continúa el tratamiento con Flutiform® para inhalación.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que, dado que la modificación del interesado incluye la ampliación del grupo etario, la cual afecta la indicación, el interesado debe surtir el trámite de modificación de indicaciones, para lo cual deberá presentar nuevamente la solicitud incluyendo la modificación de indicaciones acorde con la guía y el formato para la presentación de modificaciones al registro sanitario para la dirección de medicamentos y productos biológicos (Código: Guía ASS-RSA-GU044; formato ASS-RSA-FM062) acompañada del pago correspondiente.

3.1.9.4. VENOFER INYECTABLE

Expediente : 13358
Radicado : 20181256903/ 20191151904
Fecha : 08/08/2019

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Composición:
Cada ampolla de 5 mL contiene 100 mg de Hierro como (Hierro sacarato (HIERRO III-complejo de hidroxido sucrosa)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicación: Donde hay una necesidad clínica de una suplementación rápida de hierro. En paciente que no pueden tolerar el tratamiento con hierro por vía oral o que son incumplidores. Cuando los preparados de hierro por vía oral sean ineficaces (por ejemplo, en la enfermedad inflamatoria intestinal activa).

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Dosificación.
- Información para el prescriptor, allegado mediante radicado 20191151904

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Auto No. 2019004719 del 2 de Mayo de 2019, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos, para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de Dosificación, precauciones y advertencias.**
- **Información para el prescriptor, allegado mediante radicado 20191151904**

Nueva Dosificación

Venofer puede administrarse únicamente de forma lenta por vía intravenosa.
Venofer NO debe administrarse por vía subcutánea o intramuscular.

Durante y después de cada administración de Venofer, se debe supervisar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad. Se debe garantizar la disponibilidad de un tratamiento de emergencia adecuado.

La dosis acumulada de Venofer debe calcularse para cada paciente en particular y no debe excederse. La dosis se calcula en función del peso corporal y el valor de la hemoglobina (Hb).

Si la dosis total requerida excede la dosis única máxima permitida de 200 mg (inyección) o 500 mg (infusión), se debe dividir la administración de la dosis total.

Cálculo de la dosis

La dosis total acumulada de Venofer, equivalente al déficit total de hierro (mg) se determina en función del nivel de hemoglobina (Hb) y del peso corporal (BW). La dosis de Venofer debe calcularse individualmente para cada paciente en función del déficit de hierro total calculado con la siguiente fórmula de Ganzoni:

Déficit de hierro total [mg] = [BW [kg] x (Hb objetivo - Hb real) [g/dl] x 2,4*] + reservas de hierro [mg]

Por debajo de 35 kg de BW: Hb objetivo = 13 g/dl y reservas de hierro = 15 mg/kg de BW
Para 35 kg de BW y más: Hb objetivo = 15 g/dl y reservas de hierro = 500 mg

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

*** Factor 2,4 = 0,0034 (contenido de hierro en Hb = 0,34 %) x 0,07 (volumen de sangre = 7 % del BW) x 1000 (conversión de [g] a [mg]) x 10 Cantidad total de Venofer a administrar (en ml) = Déficit de hierro total [mg] / 20 mg hierro/ml**

Cantidad total de Venofer (ml) a administrar en función del peso corporal y el nivel real de Hb:

Peso Corporal	Cantidad total de Venofer (20 mg de hierro por ml) que se debe administrar			
	Hb 6.0 g/l	Hb 7.5 g/l	Hb 9.0 g/l	Hb 10.5 g/l
10 kg	15.0 ml	15.0 ml	12.5 ml	10.0 ml
15 kg	25.0 ml	22.5 ml	17.5 ml	15.0 ml
20 kg	32.5 ml	27.5 ml	25.0 ml	20.0 ml
25 kg	40.0 ml	35.0 ml	30.0 ml	27.5 ml
30 kg	47.5 ml	42.5 ml	37.5 ml	32.5 ml
35 kg	62.5 ml	57.5 ml	50.0 ml	45.0 ml
40 kg	67.5 ml	60.0 ml	55.0 ml	47.5 ml
45 kg	75.0 ml	65.0 ml	57.5 ml	50.0 ml
50 kg	80.0 ml	70.0 ml	60.0 ml	52.5 ml
55 kg	85.0 ml	75.0 ml	65.0 ml	55.0 ml
60 kg	90.0 ml	80.0 ml	67.5 ml	57.5 ml
65 kg	95.0 ml	82.5 ml	72.5 ml	60.0 ml
70 kg	100.0 ml	87.5 ml	75.0 ml	62.5 ml
75 kg	105.0 ml	92.5 ml	80.0 ml	65.0 ml
80 kg	112.5 ml	97.5 ml	82.5 ml	67.5 ml
85 kg	117.5 ml	102.5 ml	85.0 ml	70.0 ml
90 kg	122.5 ml	107.5 ml	90.0 ml	72.5 ml

Valor de HB objetivo

Por debajo de 35 kg de BW:	Hb objetivo = 13 g/dl
Para 35 kg de BW y más	Hb objetivo = 15 g/dl

Para convertir la Hb (mM) a Hb (g/dl), multiplique el primero por 1.6

Si la dosis total requerida excede la dosis única máxima permitida de 200 mg (inyección) o 500 mg (infusión), se debe dividir la administración de la dosis total.

Posología normal

Adultos: 5–10 ml de Venofer (100–200 mg de hierro) una a tres veces por semana. Para obtener los tiempos de administración y la proporción de dilución, consultar "Administración".

Niños mayores de 3 años: Hay una cantidad limitada de datos de niños en condiciones de estudio. Si existe una necesidad clínica, se recomienda no exceder los 0,15 ml de Venofer (3 mg de hierro) por kg de peso corporal, como máximo tres veces por semana. Para obtener los tiempos de administración y la proporción de dilución, consultar "Administración".

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Dosis máxima tolerada, única y semanal

Adultos

Como inyección, dosis máxima tolerada por día, administrada no más de 3 veces por semana:

- **10 ml de Venofer (200 mg de hierro) inyectado durante 10 minutos como mínimo.**

Como infusión, dosis máxima tolerada por día, administrada no más de una vez por semana:

- **Pacientes con más de 70 kg de peso corporal: 500 mg de hierro (25 ml de Venofer) durante 3 ½ horas como mínimo.**

- **Pacientes con 70 kg de peso corporal o menos: 7 mg de hierro/kg de peso corporal durante 3 ½ horas como mínimo.**

Los tiempos de infusión que se especifican en la sección "Administración" deben respetarse estrictamente, aun si el paciente no recibe la dosis única máxima tolerada.

Si el tratamiento no tiene éxito (aumento en la hemoglobina de aproximadamente 0,1 g/dl de sangre/día, y aproximadamente 1,0–2,0 g/dl tras 1–2 semanas), es necesario revisar el diagnóstico original y descartar cualquier hemorragia persistente.

Administración

Venofer se debe administrar únicamente por vía intravenosa mediante infusión por goteo, inyección lenta o directamente en la línea venosa del aparato de diálisis.

Venofer no debe administrarse por vía intramuscular o subcutánea.

Si la dosis total requerida excede la dosis única máxima permitida, se debe dividir la administración de la dosis total.

Infusión intravenosa por goteo

Venofer solo debe diluirse en solución estéril de cloruro de sodio (NaCl) al 0,9 % m/v. La dilución debe tener lugar inmediatamente antes de la infusión, y la solución debe administrarse de la siguiente manera:

Dosis de Venofer (mg de hierro)	Dosis de Venofer (ml de Venofer)	Volumen máximo de dilución de la solución estéril de NaCl al 0,9 % m/v	Tiempo mínimo de infusión
50 mg	2,5 ml	50 ml	8 minutos
100 mg	5 ml	100 ml	15 minutos
200 mg	10 ml	200 ml	30 minutos
300 mg	15 ml	300 ml	1,5 horas
400 mg	20 ml	400 ml	2,5 horas
500 mg	25 ml	500 ml	3,5 horas

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Inyección intravenosa

Venofer puede administrarse mediante una inyección intravenosa lenta, a una velocidad de 1 ml de solución no diluida por minuto y sin exceder los 10 ml (200 mg de hierro) por inyección.

Se debe estirar el brazo del paciente tras la inyección. Debe evitarse la infiltración paravenosa ya que la infiltración de Venofer en el lugar de la inyección puede producir dolor, inflamación, necrosis tisular y coloración marrón de la piel potencialmente prolongada.

Inyección en la línea venosa del aparato de diálisis

Durante la sesión de hemodiálisis, Venofer puede administrarse directamente en la línea venosa del aparato de diálisis en las mismas condiciones requeridas para la inyección intravenosa.

3.1.9.5. SECNIDAZOL 500 MG / 15 ML POLVO PARA SUSPENSION

Expediente : 19930278
Radicado : 20181269595 / 20191155711
Fecha : 13/08/2019
Interesado : Genfar S.A.

Composición: Cada frasco de 5.6 g de polvo para reconstituir contiene 500 mg de Secnidazol Micronizado

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a suspensión oral

Indicaciones:
Tricomoniasis, amebiasis.

Contraindicaciones:
Antecedentes de discrasias sanguíneas, enfermedades del sistema nervioso central, niños menores de dos años de edad, primer trimestre de embarazo. Durante el tratamiento no deben ingerirse bebidas alcohólicas. En la promoción al cuerpo médico debe advertirse que el secnidazol produce cáncer en animales de experimentación por lo tanto se considera potencialmente peligroso en humanos.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005041 emitido mediante Acta No. 08 de 2019 numeral 3.1.9.10 informando que actualmente los requerimientos del producto se encuentran en análisis médico por parte de la compañía. El alcance a lo solicitado por la autoridad se realizará en un término de 20 días.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presentó respuesta al concepto del Acta No. 08 de 2019 SEM numeral 3.1.9.10, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la solicitud de modificación de dosificación así como de la información para prescribir.

3.1.9.6. EFEXOR® XR 37.5 MG CAPSULAS
EFEXOR® XR 75 MG CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA
EFEXOR® XR 150 MG. CAPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Expediente : 19931663 / 227311 / 227312
Radicado : 20191173445 / 20191173449 / 20191173450
Fecha : 05/09/2019
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:
- Cada cápsula de liberación prolongada contiene 37.5 mg de Venlafaxina Base
- Cada cápsula de liberación prolongada contiene 75 mg de Venlafaxina Base
- Cada cápsula de liberación prolongada contiene 150 mg de Venlafaxina Base

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación prolongada

Indicaciones:
- Tratamiento de depresión, incluyendo depresión asociada con ansiedad.
- Para la prevención de la recaída y de la recurrencia de la depresión
- Tratamiento de la ansiedad y del trastorno de ansiedad generalizada, incluyendo el tratamiento a largo plazo.
- Tratamiento del trastorno de ansiedad social, incluyendo el tratamiento a largo plazo.
- Tratamiento del trastorno de pánico, incluyendo el tratamiento a largo plazo.

Contraindicaciones:
Nuevas contraindicaciones, precauciones o advertencias

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia y menores de 18 años. Tratamiento concomitante con inhibidores de la mao. No administrar antes de 14 días después de haber suspendido los inhibidores de la mao, ni administrar inhibidores mao antes de 7 días de haber suspendido la venlafaxina. Hipertensión persistente o no controlada. Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, los cuales requieren ajustes en la dosificación. Después de administrar el medicamento durante varios días, su supresión requiere un descenso gradual de la medicación. Debe establecerse un monitoreo periódico de la presión arterial.

Precauciones o advertencias

Puede desarrollar síndrome serotoninérgico, con la utilización concomitante de otros medicamentos serotonérgicos (incluyendo isrs, irsn, anfetaminas y triptanos, fentanil, dextrometorfano, tramadol, tapentadol, meperidina, metadona y pentazocina)

Se pueden presentar aumentos en la frecuencia cardíaca, con dosis elevadas.

Pueden ocurrir convulsiones; puede producir anormalidades en la agregación plaquetaria, pudiendo generar sangrado; si se presentan consulte a su médico.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Información para Prescribir basada en CDS versión 34.0 10 Julio del 2019

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia y menores de 18 años. Tratamiento concomitante con inhibidores de la MAO. No administrar antes de 14 días después de haber suspendido los inhibidores de la MAO, ni administrar inhibidores MAO antes de 7 días de haber suspendido la Venlafaxina. Hipertensión persistente o no controlada. Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, los cuales requieren ajustes en la dosificación. Después de administrar el medicamento durante varios días, su supresión requiere un descenso gradual de la medicación. Debe establecerse un monitoreo periódico de la presión arterial.

Nuevas precauciones o advertencias:

Advertencias especiales.

Suicidio / pensamientos suicidas o empeoramiento clínico.
Todos los pacientes tratados con venlafaxina deben ser monitoreados apropiadamente y observados estrechamente por un empeoramiento o suicidalidad. A los pacientes, familiares y sus cuidadores, se les debe advertir acerca de la aparición de ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotora), hipomanía, manía, otros cambios inusuales en el comportamiento, empeoramiento de la depresión y generación de ideas suicidas, especialmente al inicio de la terapia o durante cualquier cambio de la dosis o del régimen de dosificación. Se debe considerar el riesgo de intento de suicidio especialmente en pacientes con depresión y se debe proporcionar la menor cantidad de medicamento, que sea consistente con el buen manejo del paciente, para reducir el riesgo de sobredosis.

El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y de ciertos otros trastornos psiquiátricos, y estos trastornos, por sí mismos, son fuertes predictores de suicidio.

Análisis conjuntos de ensayos de corto plazo controlados con placebo, de medicamentos antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS] y otros) mostraron que estos medicamentos incrementaban el riesgo de suicidio en niños, adolescentes y adultos jóvenes (entre 18 – 24 años) con depresión mayor y otros trastornos psiquiátricos. Estudios de corto plazo no mostraron un incremento en el riesgo de suicidio con antidepresivos comparados con placebo en adultos mayores de 24 años de edad. Hubo una reducción en el riesgo de suicidio con antidepresivos comparado con el placebo en adultos de 65 años o más.

Agresión

Se puede presentar comportamientos agresivos en algunos pacientes que hayan recibido antidepresivos, incluyendo el tratamiento, la reducción de la dosis o la descontinuación del tratamiento con venlafaxina. Como con otros antidepresivos, venlafaxina debe ser usada cuidadosamente en pacientes con historial de agresión.

Descontinuación del tratamiento

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Es bien conocido que se producen efectos por la descontinuación del tratamiento con antidepresivos, y algunas veces estos efectos pueden ser prolongados y severos. Se han observado suicidio/pensamientos suicidas y comportamientos agresivos en en pacientes durante los cambios en el régimen de dosificación de venlafaxina, incluida la descontinuación del tratamiento. Por lo tanto, se recomienda que la dosificación de venlafaxina sea reducida gradualmente y de manera individual, también que los pacientes sean monitoreados estrechamente durante la descontinuación. En algunos pacientes, la descontinuación puede durar meses o periodos más largos.

Disfunción Sexual

Los inhibidores de la recaptación de la serotonina-norepinefrina (IRSN) pueden causar síntomas de disfunción sexual. Se han presentado reportes de disfunción sexual prolongada en donde los síntomas han persistido después de la descontinuación del tratamiento con IRSN.

Fracturas Óseas

Los estudios epidemiológicos muestran aumento en el riesgo de fracturas óseas en pacientes que están recibiendo inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS) incluida venlafaxina. Aún no se comprende completamente el mecanismo que conlleva a ese riesgo.

Uso en niños y Adolescentes.

Venlafaxina no debe usarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. Los comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideas de suicidio), y la hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) fueron constatados con más frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo.

Además, no hay evidencia sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes en lo referente al crecimiento, madurez y el desarrollo cognitivo y conductual.

Los estudios que se han realizado sugieren que venlafaxina podría afectar adversamente el peso y la estatura. La seguridad de venlafaxina para el tratamiento de pacientes pediátricos no se ha evaluado de forma sistemática para el tratamiento crónico mayor a seis meses de duración. En los estudios realizados en pacientes pediátricos (edades de 6 a 17), la ocurrencia de aumento en la presión arterial y en el colesterol considerado clínicamente relevante en pacientes pediátricos fue similar a la observada en pacientes adultos. En consecuencia, las precauciones para adultos se aplican para pacientes pediátricos. La seguridad de venlafaxina en niños menores de 6 años no ha sido evaluada.

Reacciones similares al SNM.

Como con otros agentes serotoninérgicos, puede ocurrir síndrome de la serotonina, una afección potencialmente mortal o reacciones similares al SNM que potencialmente amenazan la vida, en el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros medicamentos serotoninérgicos incluidos IRSS, IRNS, anfetaminas y triptanos, fentanil, dextrometorfano, tramadol, tapentadol, meperidina, metadona y pentazocina, con medicamentos que deterioran el metabolismo de la serotonina incluidos los IMAO, por ejemplo, azul de metileno, o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina. Los síntomas del síndrome de serotonina pueden

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

incluir cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones y coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo taquicardia, tensión arterial inestable e hipertermia), afecciones neuromusculares (por ejemplo hiperreflexia, falta de coordinación), y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo náuseas, vómito y diarrea). El síndrome de serotonina, en su forma más grave, puede asemejarse al SNM, que incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con posible fluctuación rápida de los signos vitales y cambios en el estado mental.

Si el tratamiento concomitante con venlafaxina y otros medicamentos que pueden afectar el sistema neurotransmisor serotoninérgico y/o dopaminérgico se justifica clínicamente, se aconseja observación cuidadosa del paciente, específicamente durante el inicio del tratamiento y cuando se incrementa la dosis.

No se recomienda la utilización concomitante de venlafaxina con precursores de la serotonina, por ejemplo, suplementos de triptófano.

Glaucoma de Ángulo Estrecho.

Puede ocurrir midriasis asociada al uso de venlafaxina. Se recomienda que los pacientes que presenten presión intraocular elevada o pacientes en riesgo de un glaucoma agudo de ángulo estrecho (glaucoma de ángulo cerrado) sean vigilados estrechamente.

Sistema cardiovascular.

La venlafaxina no ha sido evaluada en pacientes con una historia reciente de infarto de miocardio o con enfermedad cardíaca inestable. Por lo tanto, debe usarse con precaución en estos pacientes. Se han reportado aumentos en la tensión arterial relacionados con la dosis en algunos pacientes tratados con venlafaxina. En la experiencia poscomercialización se han reportado casos de tensión arterial elevada que requirieron tratamiento inmediato. Se recomienda monitorear la tensión arterial para pacientes que reciben venlafaxina. La hipertensión pre-existente debe ser controlada antes de iniciar el tratamiento con venlafaxina. Se debe tener precaución con los pacientes cuyas otras condiciones de base pueden verse comprometidas con un incremento en la presión sanguínea.

Se pueden presentar aumentos en la frecuencia cardíaca, particularmente con dosis elevadas. Debe ejercerse precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes puedan comprometerse con aumentos en la frecuencia cardiaca.

Se han informado casos de prolongación de la QTc, Torsade de Pointes (TdP), taquicardia ventricular y muerte súbita durante el uso posterior a la comercialización de venlafaxina. La mayoría de los informes ocurrió en asociación con sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo para prolongación de la QTc/TdP. Por lo tanto, la venlafaxina debe emplearse con precaución en pacientes con factores de riesgo para prolongación de la QTc.

Convulsiones.

Las convulsiones pueden ocurrir con la terapia de venlafaxina. Como con todos los antidepresivos, la venlafaxina debe ser iniciada con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones.

Manía/ Hipomanía.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Puede ocurrir manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes con trastornos del humor y que hayan recibido antidepresivos, incluyendo la venlafaxina. Como con otros antidepresivos, la venlafaxina debe usarse con precaución en pacientes con historia o con antecedentes familiares de trastorno bipolar.

Hiponatremia.

Pueden ocurrir casos de hiponatremia y/o el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) con venlafaxina, usualmente en pacientes con un volumen disminuido o pacientes deshidratados. Pacientes ancianos, pacientes que toman diuréticos y pacientes quienes están de una u otra manera con un volumen disminuido, pueden tener un mayor riesgo en este evento.

Hemorragia.

Los inhibidores de la recaptación de serotonina pueden producir anormalidades en la agregación plaquetaria. Se han reportado anomalías de sangrado con la venlafaxina, desde sangrado a nivel de la piel, las membranas mucosas, que incluye la hemorragia gastrointestinal, hasta hemorragia potencialmente mortal. De igual forma que se hace con otros IRS, se debe utilizar la venlafaxina con precaución en pacientes con predisposición a hemorragias que incluyen a los pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes e inhibidores plaquetarios.

Pérdida de peso.

La seguridad y eficacia de la terapia con venlafaxina en combinación con los agentes para perder peso, incluyendo la fentermina, no han sido establecidas. La administración de venlafaxina clorhidrato concomitantemente con agentes para perder peso no está recomendada. La venlafaxina clorhidrato no está indicada para la pérdida de peso por sí sola o en combinación con otros productos.

Colesterol sérico.

En estudios controlados con placebo de al menos 3 meses de duración, se han registrado incrementos del colesterol sérico clínicamente relevantes en 5,3% de los pacientes tratados con venlafaxina y en 0,0% de los pacientes tratados con placebo. Deben considerarse las mediciones del colesterol sérico en pacientes con tratamientos prolongados.

Abuso y Dependencia.

Los estudios clínicos no mostraron evidencia de búsqueda compulsiva del medicamento desarrollo de tolerancia o aumento escalado de dosis en el tiempo.

Los estudios *in vitro* revelaron que la venlafaxina virtualmente no tiene ninguna afinidad con los receptores opiáceos, de benzodiazepinas, de fenciclidina (PCP), o sobre los receptores del ácido N-metil-D-aspártico (NMDA). Tampoco se encontró que la venlafaxina tenga una actividad estimulante significativa sobre el sistema nervioso central (SNC) de roedores. En estudios de discriminación de la droga realizados en primates, la venlafaxina no mostró efectos estimulantes o depresivos significativos por riesgo de abuso. En un estudio de auto-administración en monos rhesus se ha observado la auto-administración de venlafaxina intravenosamente.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

En cuanto a la solicitud de modificación de la posología, la Sala considera que el interesado debe justificar la misma ya que ésta supera la dosis máxima recomendada (225 mg/día).

3.1.9.7. ODEFSEY® 200 MG - 25 MG - 25 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20119027
Radicado : 20191158547
Fecha : 16/08/2019
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 27.5 mg de Rilpivirina HCl equivalente a 25 mg de Rilpivirina + 200 mg de Emtricitabina + 28.04 mg de Tenofovir Alafenamida Fumarato equivalente a 25 mg de Tenofovir Alafenamida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:
Odefsey está indicado para el tratamiento de adultos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH 1) sin mutaciones conocidas asociadas con resistencia a los inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos (ITRNN), tenofovir o emtricitabina y con una carga viral de arn del VIH 1 ≤ 100 000 copias/ml.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Odefsey no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que puedan causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (debido a la inducción enzimática del citocromo P450 [CYP] 3a o al aumento del pH gástrico), lo que puede dar como resultado la pérdida del efecto terapéutico de odefsey, entre ellos:

- Carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital y fenitoína
- Rifabutina, rifampicina, rifapentina
- Omeprazol, esomeprazol, dexlansoprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- Dexametasona (dosis por vía oral o parenteral), excepto como tratamiento de dosis única
- Hierba de San Juan (hypericum perforatum).

Precauciones y advertencias:

- Fracaso virológico y aparición de resistencias
- Enfermedades cardiovasculares
- Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B o C
- Enfermedad hepática
- Peso y parámetros metabólicos
- Disfunción mitocondrial tras la exposición in utero
- Síndrome de reconstitución inmunitaria
- Infecciones oportunistas
- Osteonecrosis
- Nefrotoxicidad
- Administración concomitante de otros medicamentos

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

- Excipientes
- La disminución en reacciones adversas a nivel renal no está demostrada en el tratamiento a largo plazo es teórica y no ha sido demostrada
- Pacientes con falla renal deben seguir lo recomendado para el tratamiento con emtricitabina

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión CO-JUL19-EU-JUN19
- Información para Prescribir Versión CO-JUL19-EU-JUN19

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto Versión CO-JUL19-EU-JUN19**
- **Información para Prescribir Versión CO-JUL19-EU-JUN19**

Nueva dosificación:

El tratamiento se debe iniciar por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

Posología

Una tableta que se debe tomar por vía oral una vez al día con alimentos.

Si el paciente omite una dosis de Odefsey en el plazo de 12 horas desde la hora normal de administración, debe tomar Odefsey lo antes posible con alimentos y continuar la pauta habitual de administración. Si el paciente omite una dosis de Odefsey durante más de 12 horas, no debe tomar la dosis omitida y simplemente debe continuar la pauta habitual de administración.

Si el paciente vomita en el plazo de 4 horas después de tomar Odefsey, debe tomar otra tableta con alimentos. Si el paciente vomita más de 4 horas después de tomar Odefsey, no necesita tomar otra dosis de Odefsey hasta la próxima dosis habitual programada.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis de Odefsey en pacientes de edad avanzada.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis de Odefsey en adultos con un aclaramiento de creatinina estimado (ClCr) ≥ 30 ml/min. Odefsey se debe suspender en los pacientes cuyo ClCr estimado descienda por debajo de 30 ml/min durante el tratamiento.

No se requiere un ajuste de la dosis de Odefsey en adultos con nefropatía terminal (ClCr estimado < 15 ml/min) en hemodiálisis crónica; aunque en general Odefsey se debe evitar, se puede utilizar con precaución en estos pacientes si se considera que los posibles beneficios superan a los posibles riesgos. En los días de hemodiálisis, Odefsey se debe administrar cuando esta haya finalizado.

Odefsey se debe evitar en pacientes con ClCr estimado ≥ 15 ml/min y < 30 ml/min, o < 15 ml/min que no reciben hemodiálisis crónica, ya que no se ha establecido la seguridad de Odefsey en estas poblaciones.

No se dispone de datos que permitan hacer recomendaciones sobre la dosis en menores de 18 años con nefropatía terminal.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis de Odefsey en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). Odefsey se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se ha estudiado Odefsey en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), por tanto, no se recomienda el uso de Odefsey en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Odefsey en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Embarazo
Durante el embarazo se observaron exposiciones inferiores de rilpivirina (uno de los componentes de Odefsey), por lo que se debe realizar un seguimiento estrecho de la carga viral. De forma alternativa, se puede considerar cambiar a otra pauta de tratamiento antirretroviral.

Forma de administración

Odefsey se debe tomar por vía oral, una vez al día con alimentos. La tableta recubierta no se debe masticar, machacar ni partir.

Nuevas precauciones o advertencias:

- **Fracaso virológico y aparición de resistencias**
- **Enfermedades cardiovasculares**
- **Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B o C**
- **Enfermedad hepática**
- **Peso y parámetros metabólicos**
- **Disfunción mitocondrial tras la exposición *in utero***
- **Síndrome de reconstitución inmune**
- **Infecciones oportunistas**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

- **Osteonecrosis**
- **Nefrotoxicidad**
- **Pacientes con nefropatía terminal que reciben hemodiálisis crónica**
- **Embarazo**
- **Administración concomitante de otros medicamentos**
- **Excipientes**

A pesar de que se ha comprobado que una supresión viral eficaz con tratamiento antirretroviral reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

Fracaso virológico y aparición de resistencias

No hay datos suficientes para justificar el uso en pacientes con fracaso previo con ITINN. La realización de pruebas de resistencia y/o los antecedentes de resistencias deben guiar el uso de Odefsey.

En el análisis combinado de eficacia de los dos estudios clínicos de fase III en adultos (C209 [ECHO] y C215 [THRIVE]) durante 96 semanas, los pacientes tratados con emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato + rilpivirina con una carga viral basal de ARN del VIH-1 > 100.000 copias/ml tuvieron un mayor riesgo de fracaso virológico (17,6 % con rilpivirina *frente a* 7,6 % con efavirenz) en comparación con los pacientes con una carga viral basal de ARN del VIH ≤ 100.000 copias/ml (5,9 % con rilpivirina *frente a* 2,4 % con efavirenz). La tasa de fracaso virológico en los pacientes tratados con emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato + rilpivirina en la semana 48 y la semana 96 fue del 9,5 % y el 11,5 %, respectivamente, y del 4,2 % y el 5,1 % en el grupo de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato + efavirenz. La diferencia en la tasa de nuevos fracasos virológicos desde la semana 48 a la semana 96 entre los grupos de rilpivirina y efavirenz no fue estadísticamente significativa. Los pacientes con una carga viral basal de ARN del VIH-1 > 100.000 copias/ml que presentaron fracaso virológico mostraron una mayor tasa de resistencia emergente al tratamiento para los ITINN. Más pacientes que habían fracasado virológicamente con rilpivirina que los que habían fracasado virológicamente con efavirenz desarrollaron resistencia asociada a lamivudina/emtricitabina.

Los hallazgos en los adolescentes (de 12 a menos de 18 años de edad) en el estudio C213 estuvieron generalmente en consonancia con estos datos.

Enfermedades cardiovasculares

A dosis supraterapéuticas (75 mg una vez al día y 300 mg una vez al día), se ha asociado a rilpivirina con la prolongación del intervalo QTc del electrocardiograma (ECG). Rilpivirina a la dosis recomendada de 25 mg una vez al día no está asociada a un efecto clínicamente relevante sobre el QTc. Odefsey se debe utilizar con precaución cuando se administre de forma concomitante con medicamentos con un riesgo conocido de Torsade de Pointes.

Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B o C

Los pacientes con hepatitis B o C crónica, tratados con terapia antirretroviral tienen un riesgo mayor de padecer reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Odefsey en pacientes coinfectados por el VIH-1 y el virus de la hepatitis C (VHC).

Tenofovir alafenamida es activo frente al virus de la hepatitis B (VHB). La interrupción del tratamiento con Odefsey en pacientes coinfectados por VIH y VHB puede estar asociada con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis. En pacientes coinfectados por VIH y VHB que interrumpen el tratamiento con Odefsey hay que realizar un seguimiento estrecho, clínico y de laboratorio, durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento.

Enfermedad hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Odefsey en pacientes con trastornos hepáticos significativos subyacentes.

Los pacientes con insuficiencia hepática preexistente, incluida hepatitis crónica activa, tienen una frecuencia mayor de alteraciones de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada (TARC) y se deben monitorizar de acuerdo con las prácticas habituales. Si hay evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en dichos pacientes, se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento.

Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios pueden estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Disfunción mitocondrial tras la exposición *in utero*

Los análogos de nucleósidos o nucleótidos pueden afectar a la función mitocondrial en grados variables, lo cual es más pronunciado con estavudina, didanosina y zidovudina. Existen informes de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativo expuestos *in utero* y/o posparto a análogos de nucleósidos; predominantemente esto ha afectado al tratamiento con pautas de tratamiento que contienen zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactacidemia, hiperlipasemia). Estas reacciones son a menudo transitorias. Se han notificado de forma rara trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si dichos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben tener en cuenta para cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleósidos o nucleótidos que presente hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, particularmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Síndrome de reconstitución inmune

Cuando se instaura una TARC en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones incluyen: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

Se han notificado también trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) en caso de reconstitución inmune; no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos acontecimientos se pueden producir varios meses después del inicio del tratamiento.

Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciban Odefsey pueden continuar adquiriendo infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH y deben permanecer, por lo tanto, bajo la observación clínica estrecha de médicos expertos en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas al VIH.

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada a la TARC, aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Nefrotoxicidad

No se puede excluir un posible riesgo de nefrotoxicidad resultante de la exposición crónica a niveles bajos de tenofovir debida a la administración de tenofovir alafenamida.

Pacientes con nefropatía terminal que reciben hemodiálisis crónica

En general, Odefsey se debe evitar, pero se puede utilizar con precaución en adultos con nefropatía terminal (ClCr estimado < 15 ml/min) que reciben hemodiálisis crónica si los posibles beneficios superan a los posibles riesgos. En un estudio de emtricitabina + tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir + cobicistat en una tableta de combinación a dosis fija (E/C/F/TAF) en adultos infectados por el VIH-1 con nefropatía terminal (ClCr estimado < 15 ml/min) en hemodiálisis crónica, la eficacia se mantuvo durante 48 semanas, pero la exposición a emtricitabina fue significativamente superior a la obtenida en pacientes con función renal normal. Aunque no se identificaron problemas de seguridad nuevos, las consecuencias del aumento de la exposición a emtricitabina continúan siendo inciertas.

Embarazo

Se observaron exposiciones inferiores de rilpivirina cuando se administró 25 mg una vez al día de rilpivirina durante el embarazo. En los estudios de fase III (C209 y C215), una exposición inferior de rilpivirina, similar a la observada durante el embarazo, se ha asociado con un aumento del riesgo de fracaso virológico; por lo que se debe realizar un seguimiento estrecho de la carga viral. De forma alternativa, se puede considerar cambiar a otra pauta de tratamiento antirretroviral.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Administración concomitante de otros medicamentos

Algunos medicamentos no se deben administrar de forma concomitante con Odefsey.

Odefsey no se debe administrar de forma concomitante con otros medicamentos antirretrovirales

Odefsey no se debe administrar de forma concomitante con otros medicamentos que contengan tenofovir alafenamida, lamivudina, tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) o adefovir dipivoxil

Excipientes

Odefsey contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas en los estudios clínicos de pacientes sin tratamiento previo y que tomaron emtricitabina + tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir + cobicistat fueron náuseas (11 %), diarrea (7 %) y cefalea (6 %). Y en pacientes sin tratamiento previo, que recibieron rilpivirina hidrocloruro en combinación con emtricitabina + tenofovir disoproxil fumarato, las reacciones adversas más frecuentemente notificadas fueron náuseas (9%), mareos (8%), sueños anormales (8%), cefalea (6%), diarrea (5%) e insomnio (5%).

No se identificaron nuevas reacciones adversas hasta la semana 96 en 2 estudios clínicos de pacientes virológicamente suprimidos que cambiaron desde emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato (FTC/RPV/TDF) a Odefsey (estudio GS-US-366-1216) o desde efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (EFV/FTC/TDF) a Odefsey (estudio GS-US-366-1160).

Tabla resumen de reacciones adversas

La evaluación de las reacciones adversas se basa en los datos de seguridad de todos los estudios de fase II y III en los que 2.396 pacientes recibieron emtricitabina + tenofovir alafenamida administrado con elvitegravir + cobicistat como una tableta de combinación de dosis fija, datos obtenidos de 686 pacientes que recibieron rilpivirina 25 mg una vez al día en combinación con otros medicamentos antirretrovirales en los estudios controlados TMC278-C209 y TMC278-C215, 754 pacientes que recibieron Odefsey en los estudios GS-US-366-1216 y GS-US-366-1160, y la experiencia posterior a la comercialización.

Las reacciones adversas de la Tabla 2 se muestran según el sistema de clasificación de órganos y la mayor frecuencia observada. Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10) o poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Tabla 2: Tabla de reacciones adversas

Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes:	**Disminución del recuento de leucocitos[1], disminución de la hemoglobina[1], disminución del recuento de plaquetas[1]**
Poco frecuentes:	**anemia[2]**
Trastornos del sistema inmune	
Poco frecuentes:	**síndrome de reconstitución inmune[1]**
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	**aumento del colesterol total (en ayunas)[1], aumento del colesterol LDL (en ayunas)[1]**
Frecuentes:	**disminución del apetito[1], aumento de triglicéridos (en ayunas)[1]**
Trastornos psiquiátricos	
Muy frecuentes:	**insomnio[1]**
Frecuentes:	**depresión[1], sueños anormales[1,3], trastornos del sueño[1], humor deprimido[1]**
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	**cefalea[1,3], mareo[1,3]**
Frecuentes:	**somnolencia[1]**
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	**náuseas[1,3], aumento de la amilasa pancreática[1]**
Frecuentes:	**dolor abdominal[1,3], vómitos[1,3], aumento de la lipasa[1], malestar abdominal[1], sequedad de boca[1], flatulencia[3], diarrea[3]**
Poco frecuentes:	**dispepsia[3]**
Trastornos hepatobiliares	
Muy frecuentes:	**aumento de transaminasas (AST y/o ALT)[1]**
Frecuentes:	**aumento de la bilirrubina[1]**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	**erupción cutánea[1,3]**
Poco frecuentes:	**reacciones cutáneas graves con síntomas sistémicos[4], angioedema[5,6], prurito[3], urticaria[6]**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes:	**artralgia[3]**
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes:	**fatiga[1,3]**

1 Reacciones adversas identificadas a partir de estudios clínicos con rilpivirina.
2 Esta reacción adversa no se observó en los estudios clínicos de fase III de emtricitabina + tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir + cobicistat o en estudios de fase III con Odefsey, pero fue identificada a partir de estudios clínicos o de la experiencia poscomercialización para emtricitabina cuando se utilizó con otros antirretrovirales.
3 Reacciones adversas identificadas a partir de estudios clínicos de productos que contienen emtricitabina + tenofovir alafenamida.
4 Reacción adversa identificada mediante la vigilancia poscomercialización para emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato.
5 Reacción adversa identificada mediante la vigilancia poscomercialización para productos con emtricitabina.
6 Reacción adversa identificada mediante la vigilancia poscomercialización para productos con tenofovir alafenamida.

Resultados anómalos de laboratorio

Cambios en la creatinina sérica en pautas que contienen rilpivirina

Los datos combinados de los estudios de fase III TMC278-C209 y TMC278-C215 con pacientes sin tratamiento previo también demuestran que la creatinina sérica aumentó y la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) disminuyó durante 96 semanas de

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

tratamiento con rilpivirina. La mayor parte de este aumento de la creatinina y la disminución de la TFGe se produjo durante las primeras cuatro semanas de tratamiento. A lo largo de 96 semanas de tratamiento con rilpivirina se observaron unos cambios medios de 0,1 mg/dl (intervalo: -0,3 mg/dl a 0,6 mg/dl) para la creatinina y -13,3 ml/min/1,73 m^2 (intervalo: -63,7 ml/min/1,73 m^2 a 40,1 ml/min/1,73 m^2) para la TFGe. En los pacientes que entraron en los estudios con insuficiencia renal leve o moderada, el aumento de la creatinina sérica observado fue similar a lo observado en pacientes con función renal normal. Estos aumentos no reflejan un cambio en la tasa real de filtración glomerular (TFG).

Cambios en las pruebas de laboratorio de lípidos

En estudios en pacientes sin tratamiento previo, que recibieron emtricitabina + tenofovir alafenamida (FTC + TAF) o emtricitabina + tenofovir disoproxil fumarato (FTC + TDF), ambos administrados con elvitegravir + cobicistat como tabletas de combinación de dosis fija, se observaron aumentos con respecto al valor basal en ambos grupos de tratamiento para los parámetros lipídicos en condiciones de ayuno de colesterol total, colesterol directo ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y triglicéridos en la semana 144. La mediana del aumento con respecto al valor basal de dichos parámetros fue mayor en los pacientes que recibieron FTC + TAF en comparación con los pacientes que recibieron FTC + TDF ($p < 0,001$ para la diferencia entre los grupos de tratamiento para el colesterol total en condiciones de ayuno, el colesterol LDL directo y HDL y los triglicéridos). La mediana (Q1, Q3) del cambio con respecto al valor basal en la semana 144 en el cociente colesterol total/colesterol HDL fue de 0,2 (-0,3; 0,7) en pacientes que recibieron FTC + TAF y de 0,1 (-0,4; 0,6) en pacientes que recibieron FTC + TDF ($p = 0,006$ para la diferencia entre los grupos de tratamiento).

El cambio de una pauta basada en TDF a Odefsey puede provocar ligeros aumentos en los parámetros lipídicos. En un estudio de pacientes virológicamente suprimidos que cambiaron desde FTC/RPV/TDF a Odefsey (estudio GS-US-366-1216), se observaron aumentos desde el inicio en los valores en ayunas del colesterol total, colesterol LDL directo, colesterol HDL y triglicéridos en el brazo de Odefsey, y no se observaron cambios clínicamente significativos desde el inicio en la mediana de los valores en ayunas para el cociente colesterol total/colesterol HDL en ambos grupos de tratamiento, en la semana 96. En un estudio con pacientes virológicamente suprimidos que cambiaron desde EFV/FTC/TDF a Odefsey (estudio GS-US-366-1160), se observaron reducciones desde el inicio en los valores en ayunas del colesterol total y colesterol HDL en el grupo de Odefsey; no se observaron cambios clínicamente significativos desde el inicio en la mediana de los valores en ayunas para el cociente colesterol total/colesterol HDL, colesterol LDL directo o triglicéridos en ambos grupos de tratamiento en la semana 96.

Cortisol

En los estudios de fase III TMC278-C209 y TMC278-C215 combinados de pacientes sin tratamiento previo, en la semana 96, hubo una media del cambio global con respecto al valor basal de cortisol de -19,1 (-30,85; -7,37) nmol/l en el grupo de rilpivirina y de -0,6 (-13,29; 12,17) nmol/l en el grupo de efavirenz. En la semana 96, el cambio medio con respecto al valor basal en la concentración de cortisol estimulado por ACTH fue menor en el grupo de rilpivirina (+18,4 ± 8,36 nmol/l) que en el grupo de efavirenz (+54,1 ± 7,24 nmol/l). Los valores medios para el grupo de rilpivirina tanto para el cortisol basal como el estimulado por ACTH en la semana 96, se mantuvieron dentro del intervalo normal. Estos cambios en los parámetros de seguridad suprarrenal no fueron

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

clínicamente relevantes. No hubo signos ni síntomas clínicos que sugirieran insuficiencia suprarrenal o disfunción gonadal en adultos.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Parámetros metabólicos

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral.

Síndrome de reconstitución inmune

Al inicio de la TARC, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. Se han notificado también trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune). No obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos eventos pueden producirse muchos meses después del inicio del tratamiento.

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada a la TARC. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa.

Reacciones cutáneas graves

Se han notificado reacciones cutáneas graves con síntomas sistémicos durante la experiencia poscomercialización de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato, incluidas erupciones acompañadas por fiebre, ampollas, conjuntivitis, angioedema, elevaciones en las pruebas de la función hepática y/o eosinofilia.

Población pediátrica

La seguridad de emtricitabina + tenofovir alafenamida se evaluó a lo largo de 48 semanas en un estudio clínico abierto (GS-US-292-0106) en el que 50 pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 de 12 a < 18 años de edad que nunca habían recibido tratamiento recibieron emtricitabina + tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir + cobicistat como tableta de combinación a dosis fija. En este estudio, el perfil de seguridad en pacientes adolescentes fue similar al de los adultos.

La evaluación de la seguridad de rilpivirina se basó en los datos a 48 semanas, de un estudio abierto de un solo grupo (TMC278-C213) en 36 pacientes pediátricos de 12 a < 18 años y con un peso mínimo de 32 kg. Ningún paciente interrumpió la toma de rilpivirina debido a reacciones adversas. No se identificaron nuevas reacciones adversas en comparación a las observadas en adultos. La mayoría de las reacciones adversas fueron de grado 1 o 2. Las reacciones adversas (todos los grados) muy frecuentes fueron cefalea, depresión, somnolencia y náuseas. No se informó de ningún resultado anómalo de laboratorio de grado 3-4 para AST/ALT o reacciones adversas de grado 3-4 de aumento de transaminasas.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Otras poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

La seguridad de emtricitabina + tenofovir alafenamida se evaluó a lo largo de 144 semanas en un estudio clínico abierto (GS-US-292-0112) en el que 248 pacientes infectados por el VIH-1 que o bien nunca habían recibido tratamiento previo (n = 6), o bien eran pacientes virológicamente suprimidos (n = 242), con insuficiencia renal leve o moderada (tasa de filtración glomerular estimada mediante el método de Cockcroft-Gault [$TFGe_{CG}$]: 30-69 ml/min) recibieron emtricitabina + tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir + cobicistat como tableta de combinación a dosis fija. El perfil de seguridad en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada fue similar al de los pacientes con función renal normal.

La seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida se evaluó durante 48 semanas en un estudio clínico abierto, de un solo brazo (GS-US-292-1825) en el que 55 pacientes infectados por VIH-1, virológicamente suprimidos y con nefropatía terminal ($TFGe_{CG}$ < 15 ml/min) en hemodiálisis crónica recibieron emtricitabina + tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir + cobicistat como tableta de combinación a dosis fija. No se identificaron problemas de seguridad nuevos en pacientes con nefropatía terminal en hemodiálisis crónica tratados con emtricitabina + tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir + cobicistat como tableta de combinación a dosis fija.

Pacientes coinfectados por el VIH y el VHB

La seguridad de emtricitabina + tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como tableta de combinación a dosis fija (elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida [E/C/F/TAF]) se evaluó en 72 pacientes coinfectados por VIH/VHB que recibieron tratamiento para el VIH en un estudio clínico abierto (GS-US-292-1249), hasta la semana 48, en el que los pacientes cambiaron de una pauta antirretroviral (que incluía TDF en 69 de 72 pacientes) a E/C/F/TAF. Según estos datos limitados, el perfil de seguridad de emtricitabina + tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como tableta de combinación a dosis fija en pacientes coinfectados por VIH/VHB fue similar al de los pacientes monoinfectados por el VIH-1.

En pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B o C que recibieron rilpivirina, la incidencia de elevación de enzimas hepáticas fue mayor que en los pacientes que recibieron rilpivirina y que no estaban coinfectados. La exposición farmacocinética de rilpivirina en pacientes coinfectados fue comparable a la de pacientes sin coinfección.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Departamento de Farmacovigilancia de BIOTOSCANA FARMA S.A., enviando un correo electrónico a Farmacovigilancia.colombia@grupobiotoscana.com

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Nuevas interacciones:

Odefsey está indicado para su uso como pauta completa para el tratamiento de la infección por VIH-1 y no se debe administrar de forma concomitante con otros medicamentos antirretrovirales. Por lo tanto, no se facilita información sobre interacciones medicamentosas con otros antirretrovirales. Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Emtricitabina

Los estudios de interacciones medicamentosas farmacocinéticas clínicos e *in vitro* han mostrado que el potencial de interacciones mediadas por el CYP entre emtricitabina y otros medicamentos es bajo. La administración concomitante de emtricitabina con medicamentos que se eliminan mediante secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de emtricitabina y/o del medicamento administrado de forma concomitante. Los medicamentos que reducen la función renal pueden aumentar las concentraciones de emtricitabina.

Rilpivirina

Rilpivirina se metaboliza principalmente a través de CYP3A. Los medicamentos que inducen o inhiben CYP3A pueden, por tanto, afectar al aclaramiento de rilpivirina. Rilpivirina inhibe la glicoproteína P (P-gp) *in vitro* (la concentración inhibitoria del 50 % [CI_{50}] es 9,2 µM). En un estudio clínico, rilpivirina no afectó significativamente a la farmacocinética de la digoxina. Además, en un estudio clínico de interacciones medicamentosas con tenofovir alafenamida, que es más sensible a la inhibición intestinal de la P-gp, rilpivirina no afectó a las exposiciones de tenofovir alafenamida cuando se administraron simultáneamente, indicando que rilpivirina no es un inhibidor de la P-gp *in vivo*.

Rilpivirina es un inhibidor *in vitro* del transportador MATE-2K, con una CI_{50} de < 2,7 nM. Las implicaciones clínicas de este hallazgo se desconocen en la actualidad.

Tenofovir alafenamida

Tenofovir alafenamida se transporta por la P-gp y la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés). Los medicamentos que afectan a la actividad de la P-gp y BCRP pueden producir cambios en la absorción de tenofovir alafenamida (ver Tabla 1). Se prevé que los medicamentos que inducen la actividad de la P-gp (p. ej., rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital) reduzcan la absorción de tenofovir alafenamida, dando lugar a una concentración plasmática reducida de tenofovir alafenamida, lo que puede redundar en una pérdida del efecto terapéutico de Odefsey y la aparición de resistencias. Se prevé que la administración concomitante de Odefsey con otros medicamentos que inhiben la actividad de la P-gp y de la BCRP (p. ej., ketoconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, ciclosporina) aumente la absorción y la concentración plasmática de tenofovir alafenamida. A partir de los datos procedentes de un estudio *in vitro*, no se espera que la administración concomitante de tenofovir alafenamida con inhibidores de la xantina oxidasa (p. ej. febuxostat) aumente la exposición sistémica a tenofovir *in vivo*.

Tenofovir alafenamida no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 *in vitro*. Tenofovir alafenamida no es un inhibidor ni un inductor de CYP3A *in vivo.* Tenofovir alafenamida es un sustrato del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1 y de OATP1B3 *in vitro*. La distribución de tenofovir

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

alafenamida en el organismo se puede ver afectada por la actividad de OATP1B1 y de OATP1B3.

Uso concomitante contraindicado

Se ha observado que la administración concomitante de Odefsey y medicamentos que inducen CYP3A disminuye las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, lo que potencialmente podría conducir a la pérdida de respuesta virológica a Odefsey y a la posible resistencia a rilpivirina y los ITINN.

Se ha observado que la administración concomitante de Odefsey e inhibidores de la bomba de protones disminuye las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (debido al aumento del pH gástrico), lo que potencialmente podría conducir a la pérdida de respuesta virológica a Odefsey y a la posible resistencia a rilpivirina y los ITINN.

Uso concomitante para el cual se recomienda precaución

Inhibidores de las enzimas CYP

Se ha observado que la administración concomitante de Odefsey y medicamentos que inhiben la actividad de la enzima CYP3A aumenta las concentraciones plasmáticas de rilpivirina.

Medicamentos que producen prolongación de QT

Odefsey se debe utilizar con precaución cuando se administra junto con un medicamento asociado a un riesgo conocido de Torsade de Pointes

Otras interacciones

Tenofovir alafenamida no es un inhibidor de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 humana *in vitro.* No se sabe si emtricitabina o tenofovir alafenamida son inhibidores de otras enzimas UGT. Emtricitabina no inhibió la reacción de glucuronidación de un sustrato UGT no específico *in vitro*.

Las interacciones entre Odefsey o sus componentes individuales y los medicamentos administrados de forma concomitante se enumeran a continuación en la Tabla 1 (el aumento está indicado como "↑", la disminución, como "↓", la ausencia de cambios, como "↔").

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Tabla 1: Interacciones entre Odefsey o sus componentes individuales y otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C_{max}, y C_{min}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Odefsey
ANTIINFECCIOSOS		
Antifúngicos		
Ketoconazol (400 mg una vez al día)/Rilpivirina[1]	**Ketoconazol:** **AUC: ↓ 24 %** **C_{min}: ↓ 66 %** **C_{max}: ↔** **Rilpivirina:** **AUC: ↑ 49 %** **C_{min}: ↑ 76 %** **C_{max}: ↑ 30 %** **Inhibición de CYP3A** ***Previsto:*** **Tenofovir alafenamida:** **AUC: ↑** **C_{max}: ↑** **Inhibición de la P-gp** **Interacción no estudiada con tenofovir alafenamida. Se prevé que la administración concomitante de ketoconazol aumente las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida (inhibición de la P-gp).**	**No se recomienda la administración concomitante.**
Fluconazol **Itraconazol** **Posaconazol** **Voriconazol**	**Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Odefsey. Se prevé que la administración concomitante de estos antifúngicos aumente las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de CYP3A) y tenofovir alafenamida (inhibición de la P-gp).**	**No se recomienda la administración concomitante.**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C_{max}, y C_{min}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Odefsey
Antimicobacterianos		
Rifampicina/Rilpivirina	**Rifampicina:** **AUC: ↔** **C_{min}: N/A** **C_{max}: ↔** **25-desacetil-rifampicina:** **AUC: ↓ 9 %** **C_{min}: N/A** **C_{max}: ↔** **Rilpivirina:** **AUC: ↓ 80 %** **C_{min}: ↓ 89 %** **C_{max}: ↓ 69 %** **Inducción de CYP3A** ***Previsto:*** **Tenofovir alafenamida:** **AUC: ↓** **C_{max}: ↓** **Inducción de la P-gp** **Interacción no estudiada con tenofovir alafenamida. Es probable que la administración concomitante cause disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida (inducción de la P-gp).**	**La administración concomitante está contraindicada.**
Rifapentina	**Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Odefsey. Es probable que la administración concomitante cause disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de CYP3A) y tenofovir alafenamida (inducción de la P-gp).**	**La administración concomitante está contraindicada.**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C_{max}, y C_{min}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Odefsey
Rifabutina (300 mg una vez al día)/Rilpivirina[1]	**Rifabutina:** **AUC: ↔** **C_{min}: ↔** **C_{max}: ↔** **25-O-desacetil-rifabutina:** **AUC: ↔** **C_{min}: ↔** **C_{max}: ↔**	**La administración concomitante está contraindicada.**
Rifabutina (300 mg una vez al día)/Rilpivirina	**Rilpivirina:** **AUC: ↓ 42 %** **C_{min}: ↓ 48 %** **C_{max}: ↓ 31 %** **Inducción de CYP3A** ***Previsto:*** **Tenofovir alafenamida:** **AUC: ↓** **C_{max}: ↓** **Inducción de la P-gp** **Interacción no estudiada con tenofovir alafenamida. La administración concomitante es probable que cause disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida (inducción de la P-gp).**	
Antibióticos macrólidos		
Claritromicina **Eritromicina**	**Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Odefsey. La combinación de Odefsey con estos antibióticos macrólidos puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de CYP3A) y tenofovir alafenamida (inhibición de la P-gp).**	**No se recomienda la administración concomitante.**
Fármacos antivirales		
Boceprevir	**Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Odefsey.**	**No se recomienda la administración concomitante.**
Telaprevir (750 mg cada 8 horas)/Rilpivirina	**Telaprevir:** **AUC: ↓ 5 %** **$C_{mín}$: ↓ 11 %** **$C_{máx}$: ↓ 3 %** **Rilpivirina:** **AUC: ↑ 78 %** **$C_{mín}$: ↑ 93 %** **$C_{máx}$: ↑ 49 %**	**Boceprevir o telaprevir tienen el potencial de afectar negativamente a la activación intracelular y a la eficacia clínica antiviral de tenofovir alafenamida, basándose en los datos *in vitro*.**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C_{max}, y C_{min}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Odefsey
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg una vez al día)/Rilpivirina	**Ledipasvir:** **AUC: ↑ 2 %** **C_{min}: ↑ 2 %** **C_{max}: ↑ 1 %** **Sofosbuvir:** **AUC: ↑ 5 %** **C_{max}: ↓ 4 %** **Metabolito de sofosbuvir GS-331007:** **AUC: ↑ 8 %** **C_{min}: ↑ 10 %** **C_{max}: ↑ 8 %** **Rilpivirina:** **AUC: ↓ 5 %** **C_{min}: ↓ 7 %** **C_{max}: ↓ 3 %**	**No es necesario ajustar la dosis.**
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg una vez al día)/Tenofovir alafenamida	**Tenofovir alafenamida:** **AUC: ↑ 32 %** **C_{max}: ↑ 3 %**	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg una vez al día)/Rilpivirina[2]	**Sofosbuvir:** **AUC: ↔** **C_{max}: ↔** **Metabolito de sofosbuvir GS-331007:** **AUC: ↔** **C_{min}: ↔** **C_{max}: ↔** **Velpatasvir:** **AUC: ↔** **C_{min}: ↔** **C_{max}: ↔** **Rilpivirina:** **AUC: ↔** **C_{min}: ↔** **C_{max}: ↔**	**No es necesario ajustar la dosis.**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C_{max}, y C_{min}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Odefsey
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg una vez al día)[3]/ Emtricitabina/Rilpivirina/Tenofovir alafenamida (200 mg/25 mg/25 mg una vez al día)	**Sofosbuvir:** **AUC: ↔** **C_{min}: N/A** **C_{max}: ↔** **Metabolito de sofosbuvir GS-331007:** **AUC: ↔** **C_{min}: N/A** **C_{max}: ↔** **Velpatasvir:** **AUC: ↔** **C_{min}: ↔** **C_{max}: ↔** **Voxilaprevir:** **AUC: ↔** **C_{min}: ↔** **C_{max}: ↔** **Emtricitabina:** **AUC: ↔** **C_{min}: ↔** **C_{max}: ↔** **Rilpivirina:** **AUC: ↔** **C_{min}: ↔** **C_{max}: ↔** **Tenofovir alafenamida:** **AUC: ↑ 52%** **C_{min}: N/A** **C_{max}: ↑ 32%**	**No es necesario ajustar la dosis.**
Sofosbuvir (400 mg una vez al día)/Rilpivirina (25 mg una vez al día)	**Sofosbuvir:** **AUC: ↔** **C_{max}: ↑ 21 %** **Metabolito de sofosbuvir GS-331007:** **AUC: ↔** **C_{max}: ↔** **Rilpivirina:** **AUC: ↔** **C_{min}: ↔** **C_{max}: ↔**	**No es necesario ajustar la dosis.**
Simeprevir (150 mg una vez al día)/Rilpivirina	**Simeprevir:** **AUC: ↑ 6 %** **C_{min}: ↓ 4 %** **C_{max}: ↑ 10 %** **Rilpivirina:** **AUC: ↑ 12 %**	**No es necesario ajustar la dosis.**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C_{max}, y C_{min}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Odefsey
	C_{min}: ↑ 25 % C_{max}: ↑ 4 %	
ANTIEPILÉPTICOS		
Carbamazepina: Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Odefsey. La administración concomitante puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de CYP3A) y tenofovir alafenamida (inducción de la P-gp).	La administración concomitante está contraindicada.
GLUCOCORTICOIDES		
Dexametasona (sistémica, excepto para uso en dosis única)	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Odefsey. Se esperan disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina dependientes de la dosis (Inducción de CYP3A).	La administración concomitante está contraindicada.
INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES		
Omeprazol (20 mg una vez al día)/Rilpivirina[1]	Omeprazol: AUC: ↓ 14 % C_{min}: N/A C_{max}: ↓ 14 % Rilpivirina: AUC: ↓ 40 % C_{min}: ↓ 33 % C_{max}: ↓ 40 % Menor absorción, aumento del pH gástrico	La administración concomitante está contraindicada.
Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol Dexlansoprazol	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Odefsey. Se esperan disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (disminución de la absorción, aumento del pH gástrico).	La administración concomitante está contraindicada.
MEDICAMENTOS A BASE DE PLANTAS		
Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Odefsey. La administración concomitante puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de CYP3A) y tenofovir alafenamida (inducción de la P-gp).	La administración concomitante está contraindicada.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C_{max}, y C_{min}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Odefsey
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H_2		
Famotidina (40 mg dosis única tomada 12 horas antes de rilpivirina)/Rilpivirina[1]	**Rilpivirina:** **AUC: ↓ 9 %** **C_{min}: N/A** **C_{max}: ↔**	**Sólo se deben utilizar los antagonistas de los receptores H_2 que puedan administrarse una vez al día. Se debe utilizar una estricta pauta de dosificación, con ingesta de los antagonistas de los receptores H_2 al menos 12 horas antes o al menos 4 horas después de Odefsey.**
Famotidina (40 mg dosis única tomada 2 horas antes de rilpivirina)/Rilpivirina[1]	**Rilpivirina:** **AUC: ↓ 76 %** **C_{min}: N/A** **C_{max}: ↓ 85 %** **Menor absorción, aumento del pH gástrico**	
Famotidina (40 mg dosis única tomada 4 horas después de rilpivirina)/Rilpivirina[1]	**Rilpivirina:** **AUC: ↑ 13 %** **C_{min}: N/A** **C_{max}: ↑ 21 %**	
Cimetidina **Nizatidina** **Ranitidina**	**Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Odefsey. La administración concomitante puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (disminución de la absorción, aumento del pH gástrico).**	
ANTIÁCIDOS		
Antiácidos (por ejemplo, hidróxido de aluminio o magnesio, carbonato de calcio)	**Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Odefsey. La administración concomitante puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (disminución de la absorción, aumento del pH gástrico).**	**Los antiácidos sólo se deben administrar o bien al menos 2 horas antes o al menos 4 horas después de Odefsey.**
ANTICONCEPTIVOS ORALES		
Etinilestradiol (0,035 mg una vez al día)/Rilpivirina	**Etinilestradiol:** **AUC: ↔** **C_{min}: ↔** **C_{max}: ↑ 17 %**	**No es necesario ajustar la dosis.**
Noretindrona (1 mg una vez al día)/Rilpivirina	**Noretindrona:** **AUC: ↔** **C_{min}: ↔** **C_{max}: ↔** **Rilpivirina:** **AUC: ↔*** **C_{min}: ↔*** **C_{max}: ↔*** ***basado en controles históricos**	

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C_{max}, y C_{min}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Odefsey
Norgestimato (0,180/0,215/0,250 mg una vez al día)/Etinilestradiol (0,025 mg una vez al día)/Emtricitabina/Tenofovir alafenamida (200/25 mg una vez al día)	**Norelgestromina:** **AUC: ↔** **C_{min}: ↔** **C_{max}: ↔** **Norgestrel:** **AUC: ↔** **C_{min}: ↔** **C_{max}: ↔** **Etinilestradiol:** **AUC: ↔** **C_{min}: ↔** **C_{max}: ↔**	**No es necesario ajustar la dosis.**
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS		
Metadona (60-100 mg una vez al día, dosis individualizada)/Rilpivirina	**R(-) metadona:** **AUC: ↓ 16 %** **C_{min}: ↓ 22 %** **C_{max}: ↓ 14 %** **S(+) metadona:** **AUC: ↓ 16 %** **C_{min}: ↓ 21 %** **C_{max}: ↓ 13 %** **Rilpivirina:** **AUC: ↔*** **C_{min}: ↔*** **C_{max}: ↔*** ***basado en controles históricos**	**No se requieren ajustes de dosis.** **Se recomienda realizar una monitorización clínica ya que puede ser necesario ajustar la terapia de mantenimiento con metadona en algunos pacientes.**
ANALGÉSICOS		
Paracetamol (500 mg dosis única)/Rilpivirina[1]	**Paracetamol:** **AUC: ↔** **C_{min}: N/A** **C_{max}: ↔** **Rilpivirina:** **AUC: ↔** **C_{min}: ↑ 26 %** **C_{max}: ↔**	**No es necesario ajustar la dosis.**
ANTIARRÍTMICOS		
Digoxina/Rilpivirina	**Digoxina:** **AUC: ↔** **C_{min}: N/A** **C_{max}: ↔**	**No es necesario ajustar la dosis.**
ANTICOAGULANTES		
Dabigatrán etexilato	**Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Odefsey.** **No se puede excluir un riesgo de aumentos de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán (inhibición intestinal de la P-gp).**	**La administración concomitante debe utilizarse con precaución.**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C_{max}, y C_{min}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Odefsey
INMUNOSUPRESORES		
Ciclosporina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Odefsey. Se prevé que la administración concomitante de ciclosporina aumente las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de CYP3A) y tenofovir alafenamida (inhibición de la P-gp).	No se recomienda la administración concomitante.
ANTIDIABÉTICOS		
Metformina (850 mg dosis única)/Rilpivirina	Metformina: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↔	No es necesario ajustar la dosis.
INHIBIDORES DE LA HMG CO-A REDUCTASA		
Atorvastatina (40 mg una vez al día)/Rilpivirina[1]	Atorvastatina: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 15 % C_{max}: ↑ 35 % Rilpivirina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↓ 9 %	No es necesario ajustar la dosis.
INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA TIPO 5 (FDE-5)		
Sildenafilo (50 mg dosis única)/Rilpivirina[1]	Sildenafilo: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↔ Rilpivirina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	No es necesario ajustar la dosis.
Vardenafilo Tadalafilo	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Odefsey. Son medicamentos pertenecientes a la misma clase por lo que se podrían predecir interacciones similares.	No es necesario ajustar la dosis.
HIPNÓTICOS/SEDANTES		
Midazolam (2,5 mg por vía oral, dosis única)/Tenofovir alafenamida Midazolam (1 mg por vía intravenosa, dosis única)/Tenofovir alafenamida	Midazolam: AUC: ↑ 12 % C_{min}: N/A C_{max}: ↑ 2 % Midazolam: AUC: ↑ 8 % C_{min}: N/A C_{max}: ↓ 1 %	No es necesario ajustar la dosis.

N/A = no aplicable

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

1 **Este estudio de interacciones ha sido realizado con una dosis superior a la dosis recomendada de rilpivirina hidrocloruro para evaluar el efecto máximo sobre el medicamento administrado de forma concomitante. La recomendación de administración es aplicable a la dosis recomendada de rilpivirina de 25 mg una vez al día.**
2 **Estudio realizado con la tableta de combinación de dosis fija de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato.**
3 **Estudio realizado con 100 mg adicionales de voxilaprevir para obtener las exposiciones a voxilaprevir esperadas en pacientes infectados por el VHC.**

Estudios realizados con otros medicamentos

Basándonos en los estudios de interacciones medicamentosas realizados con los componentes de Odefsey, no se esperan interacciones clínicamente significativas cuando Odefsey se combina con los siguientes medicamentos: buprenorfina, naloxona y norbuprenorfina.

3.1.9.8. TRAYENTA® DUO 2,5mg/500mg
TRAYENTA® DUO 2,5mg/850mg
TRAYENTA® DUO 2,5mg/1000mg

Expediente : 20044943 / 20044944 / 20036717
Radicado : 20191162010 / 20191162016 / 20191161995
Fecha : 22/08/2019
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:
- Cada tableta recubierta contiene 2.5 mg de Linagliptina + 500 mg de Metformina Clorhidrato
- Cada tableta recubierta contiene 2.5 mg de Linagliptina + 850 mg de Metformina Clorhidrato
- Cada tableta recubierta contiene 2.5 mg de Linagliptina + 1000 mg de Metformina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones:
Trayenta® duo está indicado como tratamiento complementario de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 en los cuales el tratamiento con un régimen combinado de linagliptina y metformina resulta apropiado, en pacientes en los que no se ha logrado un control adecuado con metformina sola, o en pacientes que ya están siendo tratados con éxito con la combinación libre de linagliptina y metformina.

Trayenta® duo está indicado en combinación con una sulfonilurea (es decir, tratamiento combinado triple) como tratamiento complementario de la dieta y el ejercicio en pacientes en los que no se logra un control adecuado con su dosis máxima tolerada de metformina y una sulfonilurea.

Trayenta® duo está indicado en combinación con un inhibidor del SGLT2 (es decir, tratamiento combinado triple) como tratamiento complementario de la dieta y el ejercicio en pacientes en los que no se logra un control adecuado con su dosis máxima tolerada de metformina y un inhibidor del SGLT2.

Trayenta® duo está indicado como tratamiento complementario de la insulina (es decir, tratamiento combinado triple) como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

control glicémico en pacientes en los cuales no se logra un control glicémico adecuado con insulina y metformina solas.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos linagliptina y/o clorhidrato de metformina, o cualquiera de los excipientes.
- Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética) precoma diabético.
- Insuficiencia renal grave (crcl <30 ml/min o egfr <30 ml/min/1,73 m2).
- Cuadros agudos con el potencial de alterar la función renal, como ser: deshidratación, infección grave, shock, administración intravascular de medios de contraste yodados.
- Afección que pueda provocar hipoxia tisular (en especial, afección aguda o empeoramiento de enfermedad crónica), como: insuficiencia cardíaca descompensada, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock.
- Insuficiencia hepática.
- Intoxicación alcohólica aguda.
- Alcoholismo.

Advertencias y precauciones
Generales
Trayenta® duo no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1.

Pancreatitis

En la información para prescribir:

Desde la comercialización del producto se ha notificado casos de pancreatitis aguda en pacientes tratados con este principio activo. Al empezar el tratamiento con este medicamento, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. Si se sospecha de pancreatitis el producto debe ser suspendido inmediatamente e iniciar el tratamiento adecuado. Los pacientes deben ser informados sobre los síntomas característicos de pancreatitis.

En el inserto:

Teniendo en cuenta el riesgo de pancreatitis asociado a este producto, comunique a su médico antes de empezar el tratamiento, si ha padecido enfermedades pancreáticas previas, cálculos biliares, alcoholismo o elevación de triglicéridos, ya que estos pueden ser factores desencadenantes de pancreatitis.

Si presenta un dolor intenso en el abdomen que no desaparece, suspenda el tratamiento y consulte inmediatamente a un servicio médico. El dolor puede irradiarse del estómago o abdomen hacia la espalda y estar acompañado o no de vomito. Estos pueden ser síntomas de pancreatitis.

Ha habido informes poscomercialización de cuadros de pancreatitis aguda en pacientes que tomaban linagliptina. Ante la sospecha de una posible pancreatitis debe suspenderse la administración de trayenta duo.

Hipoglucemia

La linagliptina como monoterapia ha evidenciado una incidencia de hipoglucemia comparable a la del placebo. En estudios clínicos de linagliptina administrada como parte de un tratamiento combinado junto con agentes que no se consideran causantes de hipoglucemia

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

(metformina, tiazolidinedionas), las tasas de hipoglucemia informadas con linagliptina fueron similares a las observadas en los pacientes que recibieron placebo.

Se sabe que las sulfonilureas causan hipoglucemia. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando trayenta® duo se utiliza en combinación con una sulfonilurea. Puede considerarse una reducción de la dosis de la sulfonilurea.

Se sabe que la insulina causa hipoglucemia. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando trayenta® duo se utiliza en combinación con insulina. Puede considerarse una reducción de la dosis de insulina.

La metformina como monoterapia no causa hipoglucemia en las circunstancias de uso normales, pero podría presentarse un cuadro de hipoglucemia en el caso de una ingesta calórica insuficiente, cuando el ejercicio intenso no se compensa con una suplementación calórica o durante el uso concomitante con otros hipoglucemiantes (como sulfonilureas e insulina) o etanol.

Acidosis láctica

La acidosis láctica, una complicación metabólica muy rara, se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), la metformina se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar a un profesional de la salud.

El uso de medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y aines) se debe iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina.

Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son la ingesta excesiva de alcohol, la insuficiencia hepática, el control deficiente de la diabetes, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier trastorno asociado con hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica.

Se debe informar a los pacientes y/o a las personas que los cuidan acerca del riesgo de acidosis láctica.

La acidosis láctica se caracteriza por un cuadro de disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguido de coma. En caso de que se sospeche la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata.

Los hallazgos de laboratorio diagnósticos son descenso de los valores de pH sanguíneo (<7,35), aumento de los niveles plasmáticos de lactato (>5 mmol/l) y aumento del anión gap y del cociente lactato/piruvato.

Administración de un medio de contraste yodado

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, lo que ocasiona la acumulación de metformina y aumenta el riesgo de acidosis láctica. La administración de metformina se debe interrumpir con anterioridad al procedimiento de diagnóstico por imágenes, o al momento de su realización, y deben dejarse

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

transcurrir como mínimo 48 horas antes de reanudarlo, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Función renal

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces. Trayenta® duo está contraindicado en pacientes con TFG <30 ml/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal.

Función cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca presentan mayor riesgo de hipoxia e insuficiencia renal. En los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, se podrá administrar trayenta® duo si se realiza un control regular de la función cardíaca y renal.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda e inestable, trayenta® duo está contraindicado debido a la presencia del componente metformina.

Cirugía

La metformina debe suspenderse en el momento de la realización de una cirugía con anestesia general, raquídea o epidural. El tratamiento podrá reiniciarse luego de que haya transcurrido un mínimo de 48 horas desde la cirugía o la reanudación de la alimentación oral, y siempre que se haya revaluado la función renal y comprobado que es estable.

Penfigoide ampolloso

Ha habido informes poscomercialización de penfigoide ampolloso en pacientes que toman linagliptina. Si se sospecha de penfigoide ampolloso, el tratamiento con trayenta® duo debe interrumpirse.

Personas de edad avanzada

Se debe tener precaución cuando se trate a pacientes de 80 años de edad o mayores

Cambio en la situación clínica de pacientes con diabetes tipo 2 previamente controlada

Debido a que trayecta duo contiene metformina, un paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con trayecta duo que desarrolle anomalías de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente enfermedad no concreta y mal definida) se debe evaluar cuanto antes para comprobar la aparición de cetoacidosis o acidosis láctica.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión No.2019ABR25_V12
- Información para Prescribir Versión V_12 del 25 de abril de 2019

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto Versión No.2019ABR25_V12**
- **Información para Prescribir Versión V_12 del 25 de abril de 2019**

Nueva dosificación:

Posología y administración

Posología

Comprimidos de liberación inmediata

Adultos con función renal normal (tasa de filtración glomerular [TFG] ≥90 ml/min).

La dosis recomendada es 2,5/500 mg, 2,5/850 mg o 2,5/1000 mg dos veces al día.
La posología debe adaptarse a cada caso en particular en función del régimen actual del paciente, su eficacia y tolerabilidad. La dosis diaria máxima recomendada de TRAYENTA DUO® es 5 mg de linagliptina y 2000 mg de metformina.

TRAYENTA DUO® debe tomarse junto con las comidas para reducir los efectos indeseables gastrointestinales asociados con la metformina.

Pacientes actualmente no tratados con metformina

En el caso de los pacientes que no son tratados actualmente con metformina, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg de linagliptina/500 mg de clorhidrato de metformina, dos veces al día.

Pacientes en los que no se logra un control adecuado con la dosis máxima tolerada de la monoterapia con metformina

En el caso de los pacientes en los que no se logra un control adecuado con metformina sola, la dosis inicial de TRAYENTA DUO® debe aportar linagliptina administrada en dos tomas diarias de 2,5 mg cada una (dosis diaria total de 5 mg) más la dosis de metformina que ya esté tomando el paciente.

Pacientes que pasan de un régimen previo de coadministración de linagliptina y metformina

En los pacientes que pasan de un régimen previo de coadministración de linagliptina y metformina a la combinación a dosis fijas, TRAYENTA DUO® debe iniciarse en un nivel que aporte la dosis de linagliptina y de metformina que el paciente ya estaba recibiendo.

Pacientes en los que no se logra un control adecuado con el tratamiento combinado doble con la dosis máxima tolerada de metformina y una sulfonilurea

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

La dosis de TRAYENTA DUO® debe aportar linagliptina administrada en dos tomas diarias de 2.5 mg cada una (dosis diaria total de 5 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya estaba tomando el paciente. Cuando TRAYENTA DUO® se usa en combinación con una sulfonilurea, puede estar indicada una dosis más baja de la sulfonilurea, para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Pacientes en los que no se logra un control adecuado con el tratamiento combinado doble con insulina y la dosis máxima tolerada de metformina

La dosis de TRAYENTA DUO® debe aportar linagliptina administrada en dos tomas diarias de 2,5 mg cada una (dosis diaria total de 5 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya estaba tomando el paciente. Cuando TRAYENTA DUO® se usa en combinación con insulina, puede estar indicada una dosis más baja de insulina, para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Para las diferentes dosis de metformina, TRAYENTA DUO® está disponible en concentraciones de 2,5 mg de linagliptina más 500 mg de clorhidrato de metformina, 850 mg de clorhidrato de metformina o 1000 mg de clorhidrato de metformina.

Pacientes actualmente no tratados con metformina

En el caso de los pacientes que no son tratados actualmente con metformina, se debe iniciar el tratamiento con 5 mg de linagliptina/1000 mg de clorhidrato de metformina de liberación prolongada una vez al día.

Dosis omitidas

Si el paciente olvida una dosis, deberá tomarla tan pronto como lo recuerde.

Sin embargo, no debe tomar una dosis doble en una misma toma. Si ese fuera el caso, deberá omitir la dosis olvidada

Nuevas precauciones o advertencias:

Advertencias y precauciones especiales

Generales

TRAYENTA DUO® no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1.

Pancreatitis
Se han observado cuadros de pancreatitis aguda en pacientes que tomaban linagliptina. Ante la sospecha de una posible pancreatitis, debe suspenderse la administración de TRAYENTA DUO®.

Hipoglucemia
La linagliptina como monoterapia ha evidenciado una incidencia de hipoglucemia comparable a la del placebo. En estudios clínicos de linagliptina administrada como parte de un tratamiento combinado junto con agentes que no se consideran causantes de hipoglucemia (metformina, tiazolidinedionas), las tasas de hipoglucemia informadas con linagliptina fueron similares a las observadas en los pacientes que recibieron placebo.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Se sabe que las sulfonilureas causan hipoglucemia. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando TRAYENTA DUO® se utiliza en combinación con una sulfonilurea. Puede considerarse una reducción de la dosis de la sulfonilurea.

Se sabe que la insulina causa hipoglucemia. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando TRAYENTA DUO® se utiliza en combinación con insulina. Puede considerarse una reducción de la dosis de insulina.

La metformina como monoterapia no causa hipoglucemia en las circunstancias de uso normales, pero podría presentarse un cuadro de hipoglucemia en el caso de una ingesta calórica insuficiente, cuando el ejercicio intenso no se compensa con una suplementación calórica o durante el uso concomitante con otros hipoglucemiantes (como sulfonilureas e insulina) o etanol.

Acidosis láctica
La acidosis láctica, una complicación metabólica muy rara pero grave, se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), la metformina se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar a un profesional de la salud.

El uso de medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y AINEs) se debe iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina.

Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son la ingesta excesiva de alcohol, la insuficiencia hepática, el control deficiente de la diabetes, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier trastorno asociado con hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica

Se debe informar a los pacientes y/o a las personas que los cuidan acerca del riesgo de acidosis láctica.

La acidosis láctica se caracteriza por un cuadro de disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguido de coma. En caso de que se sospeche la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata.

Los hallazgos de laboratorio diagnósticos son descenso de los valores de pH sanguíneo (<7,35), aumento de los niveles plasmáticos de lactato (>5 mmol/L) y aumento del anión gap y del cociente lactato/piruvato.

Administración de un medio de contraste yodado
La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, lo que ocasiona la acumulación de metformina y aumenta el riesgo de acidosis láctica. La administración de metformina se debe interrumpir con anterioridad al procedimiento de diagnóstico por imágenes, o al momento de su realización, y deben dejarse transcurrir como mínimo 48 horas antes de reanudarlo, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Función renal
Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces. TRAYENTA DUO® está contraindicado en pacientes con TFG <30 ml/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal.

Función cardíaca
Los pacientes con insuficiencia cardíaca presentan mayor riesgo de hipoxia e insuficiencia renal. En los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, se podrá administrar TRAYENTA DUO® si se realiza un control regular de la función cardíaca y renal.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda e inestable, TRAYENTA DUO® está contraindicado debido a la presencia del componente metformina.

Cirugía
La metformina debe suspenderse en el momento de la realización de una cirugía con anestesia general, raquídea o epidural. El tratamiento podrá reiniciarse luego de que haya transcurrido un mínimo de 48 horas desde la cirugía o la reanudación de la alimentación oral, y siempre que se haya revaluado la función renal y comprobado que es estable.

Penfigoide ampolloso
Se han observado casos de penfigoide ampolloso en pacientes que toman linagliptina. Si se sospecha de penfigoide ampolloso, el tratamiento con TRAYENTA DUO® debe interrumpirse.

Uso en poblaciones específicas

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas realizados con TRAYENTA DUO® o sus componentes individuales. Los estudios preclínicos de reproducción realizados en ratas preñadas con los productos combinados en TRAYENTA DUO® no indicaron ningún efecto teratogénico que fuera atribuido a la coadministración de linagliptina y metformina.

Los datos disponibles sobre el uso de linagliptina en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios preclínicos no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que se refiere a la toxicidad para la reproducción.

Los datos disponibles sobre el uso de metformina en mujeres embarazadas son limitados. La metformina no fue teratogénica en ratas en una dosis de 200 mg/kg/día, asociada con valores equivalentes a 4 veces la exposición en humanos. Con dosis más elevadas (500 y 1000 mg/kg/día, asociadas con 11 y 23 veces la exposición humana), se observó teratogenicidad de la metformina en las ratas.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de TRAYENTA DUO® durante el embarazo.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Cuando la paciente tiene planes de quedar embarazada, y durante el embarazo, la diabetes no debe tratarse con TRAYENTA DUO®, sino que debe usarse insulina para mantener los niveles de glucosa en sangre lo más cercanos posible a los valores normales, a fin de reducir el riesgo de malformaciones fetales asociadas con la presencia de niveles anormales de glucosa en sangre.

Lactancia
No se han realizado estudios en animales en período de lactancia con la combinación de metformina y linagliptina. Los estudios preclínicos efectuados con los principios activos en forma individual han demostrado que tanto la metformina como la linagliptina se excretan en la leche en las ratas en período de lactancia. La metformina se excreta en la leche en los seres humanos. Se desconoce si la linagliptina se excreta en la leche humana. TRAYENTA DUO® no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad
No se han realizado estudios sobre los efectos de TRAYENTA DUO® en la fertilidad en los seres humanos. No se observó ningún efecto adverso de la linagliptina sobre la fertilidad en los estudios preclínicos hasta la dosis más alta estudiada, que fue de 240 mg/kg/día (>900 veces la exposición humana).

Conducción de vehículos y uso de maquinarias
No se han llevado a cabo estudios en torno al efecto de este producto sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinarias.

Pacientes pediátricos
No se recomienda el uso de TRAYENTA DUO® en niños menores de 18 años de edad, dada la falta de datos de seguridad y eficacia en esta población.

Pacientes de edad avanzada
En vista de que la metformina se excreta por vía renal, y los pacientes de edad avanzada tienen una tendencia al deterioro de la función renal, debe efectuarse un control periódico de la función renal en los pacientes de edad avanzada que reciban tratamiento con TRAYENTA DUO®

Pacientes con insuficiencia renal
Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento con productos que contengan metformina y, al menos, una vez al año a partir de entonces.

En los pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, por ej., cada 3-6 meses.

Se deben revisar los factores que puedan aumentar el riesgo de acidosis láctica antes de considerar el inicio del tratamiento con metformina en los pacientes con TFG <60 ml/min.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Tabla 1 Posología para pacientes con insuficiencia renal*

TFGe ml/min	Metformina	Linagliptina
60 – 89	La dosis diaria máxima es de 3000 mg*. Se puede considerar la reducción de la dosis en relación al deterioro de la función renal	No se requiere un ajuste de la dosis.
45 – 59	La dosis diaria máxima es de 2000 mg. La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	No se requiere un ajuste de la dosis.
30 – 44	La dosis diaria máxima es de 1000 mg*. La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	No se requiere un ajuste de la dosis.
<30	El uso de metformina está contraindicado.	No se requiere un ajuste de la dosis.

***Si no se dispone de la dosis adecuada de TRAYENTA DUO®, se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación a dosis fija.**

Pacientes con insuficiencia hepática
TRAYENTA DUO® está contraindicado en los pacientes con insuficiencia hepática, debido al componente metformina

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de linagliptina 2,5 mg dos veces al día (o su bioequivalente de 5 mg una vez al día) más metformina ha sido evaluada en más de 6800 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).

En estudios controlados con placebo, más de 1800 pacientes fueron tratados con la dosis terapéutica de 2,5 mg de linagliptina dos veces al día (o su bioequivalente de 5 mg de linagliptina una vez al día) en combinación con metformina durante ≥12/24 semanas.

En el análisis combinado de los estudios controlados con placebo, la incidencia general de eventos adversos (EA) en los pacientes tratados con placebo y metformina fue comparable a la observada con linagliptina 2,5 mg y metformina (54,3% y 49,0%). Las tasas de interrupción del tratamiento a raíz de EA fueron comparable en los pacientes que recibieron placebo y metformina y aquellos bajo tratamiento con linagliptina y metformina (3,8% y 2,9%).

Debido al impacto que tuvo el tratamiento de base sobre los EA (p. ej., en los eventos de hipoglucemia), los eventos adversos fueron analizados y representados con base en los respectivos regímenes de tratamiento, complementario de la metformina y complementario de la metformina más una sulfonilurea.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Los estudios controlados con placebo incluyeron 7 estudios en los que la linagliptina se administró como tratamiento complementario de la metformina y 1 estudio en el que la linagliptina se administró como tratamiento complementario de un régimen de metformina + sulfonilurea.

Resumen tabulado de reacciones adversas

En la tabla que se presenta a continuación se incluyen las reacciones adversas surgidas con el uso de la combinación linagliptina/metformina o con el uso de los monocomponentes (linagliptina o metformina) en los ensayos clínicos o durante la farmacovigilancia. Los efectos no deseados informados previamente con uno de los componentes individuales pueden ser potenciales efectos no deseados de TRAYENTA DUO® incluso si no se observaron en los estudios clínicos con este medicamento.

Terminología de la Clasificación por sistema y órgano (SOC) del MedDRA	*Reacciones adversas a la linagliptina y metformina*
Infecciones e infestaciones	**Nasofaringitis**[3]
Trastornos del sistema inmunológico	**Hipersensibilidad** [1; 3] **Angioedema** [4] [38] **Urticaria** [2; 4] [38]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	**Acidosis láctica** [2] **Resultado anormal en la prueba de absorción de vitamina B_{12}** [*; 2] **Hipoglucemia (cuando la linagliptina y la metformina se combinaron con una sulfonilurea)**
Trastornos del sistema nervioso	**Alteración del gusto** [2]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	**Tos** [1; 3]
Trastornos gastrointestinales**	**Disminución del apetito** [3; 5] **Diarrea** [3; 5] **Estreñimiento (cuando la linagliptina y la metformina se combinaron con insulina)** **Náuseas** [3; 5] **Pancreatitis** [3] **Vómitos** [3; 5] **Dolor abdominal** [2] **Ulceración en cavidad bucal** [4] [39]
Trastornos hepatobiliares	**Resultado anormal en la prueba de función hepática** [2] **Hepatitis** [2]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	**Angioedema** [4] **Prurito** [3; 5] **Eritema** [2] **Exantema** [4] [40] **Penfigoide ampolloso** [4; §] **[12]**
Exploraciones complementarias	**Aumento de la lipasa** [3; †] **Aumento de la amilasa** [Ψ]

[1] Reacciones adversas informadas también en pacientes tratados con linagliptina como monoterapia [37].

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

[2] **Reacciones adversas de la metformina como monoterapia; sírvase consultar el Resumen de Características del Producto correspondiente a la metformina para obtener información adicional.**
[3] **Reacciones adversas de la combinación a dosis fija de linagliptina + metformina (análisis combinado de los estudios comparados con placebo).**
[4] **Reacciones adversas identificadas durante la farmacovigilancia con linagliptina.**
[5] **Reacciones adversas informadas en pacientes que recibieron la combinación a dosis fija de linagliptina + metformina y también en pacientes que recibieron metformina como monoterapia.**
[*] **El tratamiento prolongado con metformina se ha asociado con una disminución de la absorción de la vitamina B_{12}, lo cual en casos muy raros puede provocar una deficiencia de la vitamina B_{12} clínicamente significativa (p. ej., anemia megaloblástica).**
[**] **Los trastornos gastrointestinales, como el dolor abdominal y las náuseas, vómitos, diarrea y disminución del apetito presentan su mayor frecuencia durante el inicio del tratamiento con clorhidrato de metformina y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos. Para prevenirlos, se recomienda tomar el clorhidrato de metformina en 2 dosis diarias durante las comidas o después de ellas si se lo administra como monoterapia.**
[§] **Véase también el estudio de seguridad cardiovascular y renal con linagliptina (CARMELINA) a continuación.**
[†] **Sobre la base de las elevaciones de lipasa > 3 veces el límite normal superior [36].**
[Ψ] **En el estudio CAROLINA de linagliptina vs. el comparador activo glimepiridalos análisis de laboratorio de la amilasa revelaron aumento de >3 veces el límite normal superior en 0,99% de los pacientes tratados con linagliptina y 0,54% de los pacientes tratados con glimepirida [41].**

En los estudios controlados con placebo, la reacción adversa relacionada informada con mayor frecuencia para linagliptina + metformina fue la diarrea (1,6%), con una tasa comparable para metformina + placebo (2,4%).

Reacciones adversas informadas cuando la linagliptina y la metformina se combinaron con una SU

Cuando la linagliptina y la metformina se administraron en combinación con una sulfonilurea, la hipoglucemia fue el EA informado con mayor frecuencia (linagliptina más metformina más sulfonilurea 23,9% vs. 16,0% en el grupo de placebo), y se identificó como una reacción adversa adicional en estas condiciones. Ninguno de los episodios de hipoglucemia fue clasificado como grave (que requirieran asistencia).

Reacciones adversas informadas cuando la linagliptina y la metformina se combinaron con insulina

Cuando la linagliptina y la metformina se administraron en combinación con insulina, la hipoglucemia fue el EA informado con mayor frecuencia, pero se produjo en una tasa comparable cuando el placebo y la metformina se combinaron con insulina (linagliptina más metformina más insulina 29,5% vs. 30,9% en el grupo de placebo más metformina más insulina) con una tasa de episodios graves (que requirieron asistencia) baja (1,5% vs. 0,9%).

Estudio de seguridad renal y desenlaces cardiovasculares con linagliptina (CARMELINA)

El estudio CARMELINA evaluó la seguridad cardiovascular y renal de la linagliptina en comparación con placebo en pacientes con diabetes tipo 2 y con mayor riesgo cardiovascular evidenciado por antecedentes de enfermedad renal o macrovascular

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

conocida. El estudio incluyó 3494 pacientes tratados con linagliptina (5 mg) y 3485 pacientes que recibieron placebo. Ambos tratamientos se sumaron al tratamiento estándar conforme a las normas regionales para abordar la HbA1c y los factores de riesgo cardiovasculares. El 54% recibía metformina. La incidencia general de los eventos adversos y de los eventos adversos serios en los pacientes tratados con linagliptina fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo. Los datos de seguridad de este estudio son concordantes con el perfil de seguridad ya conocido para la linagliptina.

En la población tratada, se informaron eventos hipoglucémicos graves (que requirieron asistencia) en 3,0% de los pacientes tratados con linagliptina y en 3,1% de los que recibieron placebo. Entre los pacientes que eran tratados con una sulfonilurea al inicio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 2,0% entre los pacientes tratados con linagliptina y de 1,7% para los que recibieron placebo. Entre aquellos tratados con insulina al inicio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 4,4% entre los pacientes tratados con linagliptina y de 4,9% para los que recibieron placebo.

En el período de observación general del estudio se informó pancreatitis aguda para el 0,3% de los pacientes tratados con linagliptina y 0,1% de los que recibieron placebo.
En el estudio CARMELINA, se informó penfigoide ampolloso en 0,2% de los pacientes tratados con linagliptina y en ninguno de los que recibieron placebo.

Sobredosis

Síntomas

Durante los estudios clínicos controlados que se efectuaron en sujetos sanos, dosis únicas de hasta 600 mg de linagliptina (equivalentes a 120 veces la dosis recomendada) fueron bien toleradas. No existe experiencia con dosis superiores a 600 mg en los seres humanos.

No se ha observado hipoglucemia con dosis de clorhidrato de metformina de hasta 85 g, si bien se han producido cuadros de acidosis láctica en dichas circunstancias. Una sobredosis de gran magnitud de clorhidrato de metformina o la presencia de riesgos concomitantes puede conducir a la aparición de un cuadro de acidosis láctica. La acidosis láctica es una emergencia médica y debe ser tratada en el ámbito hospitalario.

Tratamiento

En el caso de una sobredosis, resulta razonable aplicar las medidas de soporte habituales, p. ej., eliminar del aparato gastrointestinal el material no absorbido, implementar un monitoreo clínico e instituir medidas clínicas según sea necesario. El método más efectivo para eliminar el lactato y el clorhidrato de metformina es la hemodiálisis

3.1.9.9. ADVIL FASTGEL®

Expediente : 19928963
Radicado : 20191179882
Fecha : 13/09/2019
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada cápsula blanda contiene 200 mg de Ibuprofeno

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Indicaciones:
Analgésico, antipirético

Contraindicaciones:
Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al ibuprofeno, a los salicilatos o antiinflamatorios no esteroides. Niños menores de 12 años. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a los aines, úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal o cualquier otro sangrado y antecedente de enfermedad ácido péptica.

Disfunción hepática severa. Tercer trimestre del embarazo. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Falla cardiaca severa. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario).

Precauciones y advrtencias
Consulte a su médico para que evalúe el riesgo beneficio antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, enfermedad del corazón, hipertensión, insuficiencia cardiaca, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica, y/o enfermedad cerebrovascular no controladas, así mismo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos, enfermedad renal, desordenes de la coagulación, alteraciones hematológicas, insuficiencia hepática, cirrosis o enfermedades del tracto gastrointestinal en particular gastritis o úlcera gástrica o duodenal, colitis ulcerosa o enfermedad de crohn. Si ud. Ha sufrido una apoplejía o si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE). El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA), anticoagulantes (por ejemplo, warfarina), antiagregantes plaquetarios, corticoides orales o antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Consulte con su médico si está consumiendo ácido acetilsalicílico o algún otro antiagregante plaquetario para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebrovascular (ACV) debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico. No se recomienda el uso simultáneo de dos antiinflamatorios tipo aine, por tanto, no se recomienda el consumo de ibuprofeno simultáneamente con medicamentos que contengan diclofenaco, naproxeno, nimesulide, ketoprofeno, meloxicam, celecoxib y similares. Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales en asociación con la utilización de aines.

Los aines pueden enmascarar los síntomas de las infecciones. Se ha observado meningitis aséptica con el tratamiento de ibuprofeno, más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico, enfermedad del colágeno, y en pacientes sin patología crónica, se debe tener precaución. Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción que incluya: enrojecimiento de la piel, rash, ampollas, si presenta vomito con sangre, sangre en las heces o heces negras, dolor de cabeza o dolor abdominal, algunas de estas reacciones pueden ser mortales. Los pacientes con antecedentes de alergia al ácido acetilsalicílico o a otros aines tienen mayor riesgo de ser alérgicos al ibuprofeno. En algunos pacientes se recomienda usar un medicamento adicional para disminuir el riesgo de ulceración y sangrado digestivos. El riesgo de ulceración y sangrado del tubo digestivo se incrementa con las dosis más altas o con el consumo simultáneo de dos aines por tanto, se debe empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de: eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, así como mayor riesgo de daño de la función renal.

El riesgo de daño renal con ibuprofeno se incrementa en pacientes deshidratados o que tengan alteración de la función renal, hepática o cardiaca, o que consuman ciertos

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

medicamentos. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por cortos periodos de tiempo. Si usted tiene 60 años de edad o más consulte a su médico antes de utilizar, los pacientes de mayor edad tienen mayor riesgo de reacciones adversas más severas.

A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 5 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días. Los pacientes que consuman ibuprofeno por tiempo prolongado deben realizarse periódicamente exámenes para evaluar las funciones renal, hepática, hematológica y cardiovascular. Manténgase fuera del alcance de los niños. Evite tomar este producto con el consumo excesivo de alcohol (3 o más bebidas al día). Pregunte
A su médico antes de usar si usted: está embarazada o lactando, se recomienda utilizarlo solo si es estrictamente necesario durante los dos primeros trimestres de embarazo o en la lactancia, está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo. Fertilidad: puede disminuir la fertilidad por efecto de la inhibición de la ciclooxigenasa y alteraciones en la ovulación. Efecto es reversible con la suspensión del tratamiento. Lactancia: no se recomienda el uso de ibuprofeno durante la lactancia debido al riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas en el neonato.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: los pacientes que experimenten mareo, vértigo, alteraciones visuales u otros trastornos del sistema nervioso central mientras estén tomando ibuprofeno, deberán abstenerse de conducir o manejar maquinaria.

Embarazo y lactancia:

Pregunte a su médico antes de usar si está embarazada o lactando. Se recomienda utilizarlo solo si es estrictamente necesario durante los dos primeros trimestres de embarazo o en la lactancia, está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo.

Fertilidad: puede disminuir la fertilidad por efecto de la inhibición de la ciclooxigenasa y alteraciones en la ovulación. Efecto es reversible con la suspensión del tratamiento.

Lactancia: no se recomienda el uso de ibuprofeno durante la lactancia debido al riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas en el neonato.

Efectos en la habilidad para conducir y operar maquinaria:

Los pacientes que experimenten mareo, vértigo, alteraciones visuales u otros trastornos del sistema nervioso central mientras estén tomando ibuprofeno, deberán abstenerse de conducir o manejar maquinaria.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Documento Local de Producto (LLD), Advil Fastgel ® Versión 5.0 de 7 de Mayo de 2019.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**

Nueva dosificación:

Posología y forma de administración:

Adultos y niños mayores de 12 años (superior a 40 Kg): Tome 1 cápsula blanda de 200 mg cada 6 a 8 horas, sin superar 1200 mg de ibuprofeno (6 cápsulas blandas) en 24 horas. Tomar con alimentos, si persiste el dolor por más de 5 días, fiebre por más de 3 días, o empeoran con otros síntomas se debe suspender y consultar. Mayores de 65 años: se debe ajustar la dosis por el médico tratante. Insuficiencia renal, hepática o cardiaca: reducir la dosis. Administrar con precaución y con seguimiento médico.

Vía de administración: Oral.

Nuevas precauciones o advertencias:

Advertencias y precauciones especiales para el uso:

Consulte a su médico para que evalúe el riesgo beneficio antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, enfermedad del corazón, hipertensión, insuficiencia cardiaca, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica, y/o enfermedad cerebrovascular no controladas, así mismo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos, enfermedad renal, desordenes de la coagulación, alteraciones hematológicas, insuficiencia hepática, cirrosis o enfermedades del tracto gastrointestinal en particular gastritis o úlcera gástrica o duodenal, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn. Si Ud. ha sufrido una apoplejía o si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE). El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA), anticoagulantes (por ejemplo, warfarina), antiagregantes plaquetarios, corticoides orales o antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Consulte con su médico si está consumiendo ácido acetilsalicílico o algún otro antiagregante plaquetario para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebrovascular (ACV) debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico. No se recomienda el uso simultáneo de dos antiinflamatorios tipo AINE, por tanto, no se recomienda el consumo de ibuprofeno simultáneamente con medicamentos que contengan diclofenaco, naproxeno, nimesulida, ketoprofeno, meloxicam, celecoxib y similares.

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales en asociación con la utilización de AINEs. Los AINEs pueden enmascarar los síntomas de las infecciones. Se ha observado meningitis aséptica con el tratamiento de ibuprofeno, más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico, enfermedad del colágeno, y en pacientes sin patología crónica, se debe tener precaución. Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción que incluya: enrojecimiento de la piel, rash, ampollas, si presenta vomito con sangre, sangre en las heces o heces negras, dolor de cabeza o dolor abdominal, algunas de estas reacciones pueden ser mortales. Los pacientes con antecedentes de alergia al ácido acetilsalicílico o a otros AINEs tienen mayor riesgo de ser alérgicos al ibuprofeno. En algunos pacientes se recomienda usar un medicamento adicional para disminuir el riesgo de ulceración y sangrado digestivos. El riesgo de ulceración y sangrado del tubo digestivo se incrementa con las dosis más altas o con el consumo simultáneo de dos AINEs, por

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

tanto, se debe empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de: eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, así como mayor riesgo de daño de la función renal. El riesgo de daño renal con ibuprofeno se incrementa en pacientes deshidratados o que tengan alteración de la función renal, hepática o cardiaca, o que consuman ciertos medicamentos. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por cortos periodos de tiempo. Si usted tiene 60 años de edad o más consulte a su médico antes de utilizar, los pacientes de mayor edad tienen mayor riesgo de reacciones adversas más severas.

A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 5 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días. Los pacientes que consuman ibuprofeno por tiempo prolongado deben realizarse periódicamente exámenes para evaluar las funciones renal, hepática, hematológica y cardiovascular. Manténgase fuera del alcance de los niños. Evite tomar este producto con el consumo excesivo de alcohol (3 o más bebidas al día). Pregunte a su médico antes de usar si usted: está embarazada o lactando, se recomienda utilizarlo solo si es estrictamente necesario durante los dos primeros trimestres de embarazo o en la lactancia, está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo. Fertilidad: puede disminuir la fertilidad por efecto de la inhibición de la ciclooxigenasa y alteraciones en la ovulación. Efecto es reversible con la suspensión del tratamiento. Lactancia: no se recomienda el uso de ibuprofeno durante la lactancia debido al riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas en el neonato.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: los pacientes que experimenten mareo, vértigo, alteraciones visuales u otros trastornos del sistema nervioso central mientras estén tomando ibuprofeno, deberán abstenerse de conducir o manejar maquinaria.

Los ensayos clínicos y los datos epidemiológicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente a dosis altas (2400 mg o más al día) y en el tratamiento a largo plazo, puede estar asociado con un pequeño aumento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular). En general, los estudios epidemiológicos no sugieren que dosis bajas de ibuprofeno (p. Ej., ≤1200 mg diarios) se asocie con un mayor riesgo de infarto de miocardio.

Nuevas reacciones adversas

Efectos indeseables:

Los siguientes efectos pueden estar asociados al ibuprofeno y están listados de acuerdo al sistema de órganos correspondiente:

- **Trastornos de la sangre y sistema linfático:**
  Agranulocitosis, anemia. Raro: leucopenia. Muy raro: trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica.
- **Trastornos cardíacos:**
  Falla cardiaca, infarto de miocardio, angina de pecho. Muy raros: insuficiencia cardíaca.
- **Trastorno del oído y laberinto:**
  Vértigo. Frecuentes: Tinitus. Poco frecuentes: alteraciones auditivas.
- **Trastornos Oculares:**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Poco frecuentes: Alteraciones visuales (visión borrosa, disminución espontánea, disminución de la agudeza visual o cambios en la percepción del color que remiten de forma espontánea). Raro: ambliopía tóxica.

- **Trastornos gastrointestinales:**
  Dolor abdominal, distensión abdominal, enfermedad de Crohn, colitis, constipación, diarrea, flatulencia, gastritis, ulceración en la boca, dolor abdominal alto. Frecuentes: dispepsia, pirosis, diarrea, náusea, vómito. Poco frecuentes: hemorragias (melenas, hematemesis) úlcera gástrica o duodenal. Raro: perforación gastrointestinal.
- **Trastorno general y sitio de administración:**
  Edema, edema facial, hinchazón y edema periférico.
  Frecuentes: cansancio.
- **Trastornos hepatobiliares:**
  Trastornos hepáticos, hepatitis. Raros: hepatotoxicidad, ictericia, alteración de la función hepática.
- **Trastornos del sistema inmunológico:**
  Las reacciones anafilácticas o anafilactoides ocurren normalmente en pacientes con historia de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y a otros antiinflamatorios no esteroideos.
  Reacciones de hipersensibilidad: Frecuentes: exantemas y picores. Poco frecuentes: asma, rinitis, urticaria y reacciones alérgicas. Raras: broncoespasmo en pacientes predispuestos, disnea, angioedema. Muy raras: síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y necrólisis epidérmica toxica.
- **Infecciones e infestaciones:**
  Meningitis aséptica, meningitis.
- **Resultados de laboratorio:**
  Disminución en el hematocrito y disminución en la hemoglobina.
- **Trastornos del sistema nervioso:**
  Mareo, accidente cerebrovascular. Frecuentes: cefalea. Muy raros: meningitis aséptica.
- **Trastornos psiquiátricos:**
  Nerviosismo. Poco frecuentes: somnolencia, insomnio, ligera inquietud. Raros: reacciones de tipo psicótico y depresión.
- **Trastornos renales y urinarios:**
  Raros: Toxicidad renal, al igual que con otros AINEs, tras el tratamiento prolongado con ibuprofeno se ha observado en algunos casos: nefritis aguda intersticial con hematuria, proteinuria y ocasionalmente síndrome nefrótico, falla renal aguda, azoemia, hematuria, necrosis papilar renal.
- **Respiratorio, tórax y mediastino:**
  Asma, broncoespasmo, disnea y sibilancias.
- **Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:**
  Edema angioneurótico, dermatitis bullosa, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, edema facial, rash, rash máculo-papular, prurito, púrpura, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria y pustulosis exantemática generalizada aguda, reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos. Muy raros: eritema cutáneo.
- **Trastornos Vasculares:**
  Raro: edema. Muy raro: Hipertensión.
- **Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo:**
  Raro: rigidez de cuello.

En cuanto al documento local, ítem 5.2, la Sala considera que el interesado debe modificar el documento en párrafo siguiente y allegarlo actualizado

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

De: “Esta diferencia observada en Tmax se ha investigado solo en estudios farmacocinéticos”.

A: “Esta diferencia observada en Tmax se ha investigado solo en estudios farmacocinéticos y no se ha demostrado que tenga relevancia clínica”.

3.1.9.10. DOLEX DURA+ TABLETAS DE LIBERACION PROLONGADA

Expediente : 19977884
Radicado : 20191170934
Fecha : 03/09/2019
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:
Cada tableta de liberación prolongada contiene 458.85 mg de Acetaminofen (capa de liberacion prolongada) y 206.15 mg de Acetaminofen (capa de liberacion inmediata) para un total de 665 mg de Acetaminofen

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

Nuevas indicaciones:

Indicaciones:
Analgésico - antipirético

Usos:
Tratamiento del dolor de leve a moderado y la fiebre incluyendo:
Dolor de cabeza
Migraña
Dolor muscular
Dolor menstrual
Dolor de garganta
Dolor musculoesquelético
Fiebre y dolor después de la vacunación / inmunización
Dolor después de procedimientos dentales / extracción dental
Dolor dental
Dolor de oído / otalgia
Dolor y fiebre asociados con infecciones del tracto respiratorio incluyendo gripas y resfriados
Dolor por osteoartritis

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al acetaminofén.la dosis maxima al dia no puede exceder 4 g.
Nuevas precauciones y advertencias:

Contiene acetaminofén. No usar con otros productos que contengan acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen acetaminofén puede conducir a una sobredosis.
La sobredosis de acetaminofén puede causar falla hepática, lo cual puede requerir trasplante de hígado o conducir a la muerte.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el acetaminofén. Pacientes con diagnóstico previo de insuficiencia hepática o renal, deben consultar con el médico antes de tomar este medicamento.
Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal, grandes consumidores crónicos de alcohol o que tienen sepsis.

En pacientes con estados de deficiencia de glutatión, el uso de acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

Uso en embarazo y lactancia:
Como con el uso de cualquier medicamento durante el embarazo, las mujeres embarazadas deben consultar al médico antes de tomar acetaminofén. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja y la duración más corta de tratamiento.

El acetaminofén se excreta en la leche materna pero no en una cantidad clínicamente significativa a las dosis recomendadas. Los datos disponibles publicados no lo contraindican durante la lactancia."

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de condición de venta
- Información para Prescribir Versión 05 (Febrero de 2018) GDSV7.0
- Información para etiquetas–Textos para incluir en el empaque o generar Inserto Versión 08 (Agosto de 2019) GDSV7.0

Nueva dosificación

- Se administra por vía oral únicamente.
- Adultos (incluyendo adultos mayores) y niños mayores de 12 años: 2 Tabletas (1330 mg) tomadas 3 veces a día, cada 6 a 8 horas, según sea requerido, hasta un máximo de 6 tabletas en un período de 24 horas.
- La dosis máxima diaria es de 6 tabletas (4000 mg).
- Niños menores de 12 años: no recomendado
- No exceder la dosis recomendada.
- Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el periodo más corto de tratamiento.
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 6 horas
- Puede ser tomado con o sin comida.
- Trague toda la tableta. No masticar ni chupar, ya que perjudica las propiedades de liberación prolongada.

Sobredosis

La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática que puede requerir trasplante de hígado o conducir a la muerte. Se ha observado pancreatitis aguda usualmente con disfunción y toxicidad hepática. En el caso de una sobredosis se requiere manejo médico inmediato, así no se encuentren presentes síntomas de sobredosificación.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Si se confirma o sospecha una sobredosis, se debe acudir inmediatamente al hospital o centro médico más cercano para tratamiento y manejo por expertos, aún si el paciente se siente bien o no presenta ningún síntoma, debido al riesgo de daño hepático retardado.

Antídoto: N-acetilcisteína o Metionina.

Nuevas precauciones o advertencias

Precauciones y advertencias:

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.
- La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática, lo cual puede requerir trasplante de hígado o conducir a la muerte.
- Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. Pacientes con diagnóstico previo de insuficiencia hepática o renal, deben consultar con el médico antes de tomar este medicamento.
- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal, grandes consumidores crónicos de alcohol o que tienen sepsis.
- En pacientes con estados de deficiencia de glutatión, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

Uso en embarazo y lactancia:

Como con el uso de cualquier medicamento durante el embarazo, las mujeres embarazadas deben consultar al médico antes de tomar Acetaminofén. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja y la duración más corta de tratamiento.

El Acetaminofén se excreta en la leche materna pero no en una cantidad clínicamente significativa a las dosis recomendadas. Los datos disponibles publicados no lo contraindican durante la lactancia.

Nueva condición de venta
Venta Bajo fórmula médica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en cuanto a que no se acepta para acetaminofén ninguna presentación en concentraciones mayores de 500 mg por entrega, dado que va en contravía del concepto emitido en el Acta No. 03 de 2014 SEMPB, numeral 3.6.1.

3.1.9.11. VIMPAT® 10 MG/ML SOLUCIÓN ORAL

Expediente : 20036706
Radicado : 20191131049
Fecha : 11/07/2019
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada 100 mL contiene 1000 mg de Lacosamida

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones:

Vimpat® está indicado como

- monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.
- terapia adjunta en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.

Contraindicaciones:
Contraindicaciones: reacciones de hipersensibilidad a la lacosamida o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con alteraciones auriculoventriculares (segundo o tercer grado de bloqueo av).

Precauciones y advertencias:* mareo: el tratamiento con lacosamida ha sido asociado con el mareo, el cual podría aumentar con la presencia de lesiones o caídas accidentales. Por lo tanto, debe recomendarse a los pacientes que tengan precaución hasta que se familiaricen con los efectos potenciales de la medicina.

Ritmo y conducción cardiaca: en los estudios clínicos se ha observado prolongación del intervalo pr con el uso de lacosamida. Lacosamida debe ser utilizada con precaución en pacientes con problemas de conducción o enfermedad cardiaca severa, tales como historial de infarto al miocardio o insuficiencia cardiaca. [nota para países: debe incluirse un ecg antes y después del inicio del tratamiento con lacosamida.] En la experiencia post-comercialización se ha reportado un bloqueo av de segundo grado o mayor. En los ensayos controlados con placebo de lacosamida en pacientes con epilepsia no se reportó fibrilación atrial o palpitaciones; sin embargo, ambas situaciones se han reportado en ensayos de etiqueta abierta de epilepsia y en la experiencia post-comercialización.los pacientes deben conocer los síntomas del bloqueo av de segundo grado o mayor (e.g. Pulso lento o irregular, sensación de desorientación y desmayo) y los síntomas de fibrilación atrial y palpitaciones (e.g. Palpitaciones, pulso rápido o irregular, falta de aliento). En caso de que aparezca alguno de estos síntomas, los pacientes deben acudir con su médico.

Pensamientos y comportamiento suicida: en los pacientes tratados con agentes antiepilépticos se han reportado pensamientos y comportamiento suicida con varias indicaciones. Un meta-análisis de los ensayos aleatorios, controlado con placebo de los medicamentos antiepilépticos también mostró un aumento pequeño en el riesgo de padecer pensamientos o comportamiento suicida. El mecanismo de este riesgo no es conocido y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de que el riesgo de la lacosamida aumente. Por lo tanto, los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos de pensamiento o comportamiento suicida y debe considerarse un tratamiento adecuado. Los pacientes (y las personas que cuidan a los pacientes) deben ser aconsejados para que acudan al médico en caso de presentar signos de pensamientos o comportamiento suicida. El jarabe y la solución oral de lacosamida contienen aspartame, una fuente de fenilalanina, que podría ser dañino para las personas con fenilcetonuria

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión Junio 2019: CCDS Lacosamida c2015-034 + c2016-010 + c2017-017+c2018-009
- Información para Prescribir Versión Junio 2019 CCDS Lacosamida c2015-034+c2016-010+c2017-017+c2018-009

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto Versión Junio 2019: CCDS Lacosamida c2015-034 + c2016-010 + c2017-017+c2018-009**
- **Información para Prescribir Versión Junio 2019 CCDS Lacosamida c2015-034+c2016-010+c2017-017+c2018-009**

Nueva dosificación:

Posología y administración

Posología:

- **Monoterapia**

Monoterapia inicial

Pacientes que actualmente no están recibiendo tratamiento con medicamentos antiepilépticos pueden iniciar la monoterapia con lacosamida.

La dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) la cual se debe aumentar a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar adicionalmente en intervalos semanales en 50 mg dos veces al día (100 mg/día), hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

- **Conversión a la monoterapia**

Para los pacientes que se convertirán a la monoterapia con lacosamida, la dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) la cual se debe aumentar a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar adicionalmente en intervalos semanales en 50 mg dos veces al día (100 mg/día), hasta

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

La dosis diaria de mantenimiento recomendada se debe mantener al menos durante 3 días antes de iniciar la conversión a la monoterapia con lacosamida. Se recomienda un retiro gradual del medicamento antiepiléptico concomitante durante al menos 6 semanas. Si el paciente recibe más de un medicamento antiepiléptico, los medicamentos antiepilépticos se deben retirar de forma secuencial.

No se han establecido la seguridad y eficacia de la lacosamida para la conversión simultánea a la monoterapia a partir de dos o más medicamentos antiepilépticos concomitantes.

- **Terapia de adición**

La dosis de inicio recomendada es de 50 mg dos veces al día, la cual deberá incrementarse a una dosis terapéutica inicial de 100 mg dos veces al día después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis de mantenimiento se puede aumentar adicionalmente en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta un máximo recomendado de dosis diaria de 400 mg (200 mg dos veces al día).

Inicio del tratamiento con lacosamida con una dosis de carga

El tratamiento con lacosamida (monoterapia inicial, conversión a la monoterapia y terapia de adición) también se puede iniciar el tratamiento con lacosamida con una única dosis de carga de 200 mg, seguida aproximadamente 12 horas más tarde por un régimen de dosis de mantenimiento de 100 mg dos veces al día (200 mg/día). En los pacientes, se puede iniciar una dosis de carga en situaciones en las que el médico determine que está garantizada la consecución rápida de la concentración plasmática de lacosamida en el estado estacionario y el efecto terapéutico. La dosis de carga debe administrarse bajo supervisión médica teniendo en cuenta el potencial para aumentar la incidencia de reacciones adversas en el Sistema Nervioso Central (SNC). La administración de una dosis de carga no ha sido estudiada en condiciones agudas como estado epiléptico.

Dependiendo de la respuesta y la tolerabilidad, la dosis de mantenimiento puede posteriormente incrementarse en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta una dosis diaria máxima recomendada de 400 mg (200 mg dos veces al día).

Descontinuación
De acuerdo a la práctica clínica actual, en caso de que se deba descontinuar el uso de lacosamida, se recomienda que esto sea hecho gradualmente (por ejemplo, la dosis debe irse disminuyendo en 200 mg/semana).

Método de Administración
Vimpat® se debe administrar dos veces al día.
El tratamiento con Vimpat® se puede iniciar ya sea por vía oral o por vía endovenosa.
Vimpat® puede tomarse con o sin alimentos.

Lacosamida solución oral viene con una medida dosificadora con marcas graduadas e inserto.

Poblaciones Especiales

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Uso en pacientes en edad avanzada:
No es necesario realizar reducción de las dosis en pacientes de edad avanzada. La experiencia con lacosamida en pacientes de edad avanzada con epilepsia es limitada. La depuración renal disminuida que se asocia a la edad con un aumento en los niveles del Área Bajo la Curva (ABC) debe considerarse en este tipo de pacientes.

Uso en pacientes con insuficiencia renal:
En pacientes con insuficiencia renal leve y moderada (CL_{CR} > 30 mL/ min) no es necesario un ajuste de la dosis. En pacientes con una insuficiencia renal leve o moderada, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar con precaución una valoración adicional de la dosis (>200 mg diarios). En pacientes con insuficiencia renal grave (CL_{CR} ≤ 30 mL/min) y en pacientes con enfermedad renal terminal se recomienda una dosis máxima de mantenimiento de 250 mg/día. En estos pacientes, la valoración de la dosis se debe realizar con precaución. Si está indicada una dosis de carga, en la primera semana se debe usar una dosis inicial de 100 mg seguida por un régimen de 50 mg dos veces al día. En pacientes que requieran hemodiálisis se recomienda un suplemento de hasta el 50% de la dosis diaria dividida inmediatamente después de finalizar la hemodiálisis.

El tratamiento de los pacientes con enfermedad renal terminal debe hacerse con precaución debido a la escasa experiencia clínica y a la acumulación de un metabolito (sin actividad farmacológica conocida).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática:
Se recomienda una dosis máxima de 300 mg/día para pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. El ajuste de la dosis en estos pacientes debe llevarse a cabo con precaución teniendo en cuenta la coexistencia de insuficiencia renal. Se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar con precaución una valoración adicional de la dosis (>200 mg diarios). No se ha evaluado la farmacocinética de lacosamida en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Lacosamida se debe administrar a pacientes con insuficiencia hepática severa sólo cuando los beneficios terapéuticos compensen los posibles riesgos, la dosificación y administración necesita ser ajustada con cuidado observando los síntomas del paciente.

Pacientes pediátricos:
El uso de lacosamida no se recomienda en niños y adolescentes menores de 16 años de edad, ya que no existen datos de eficacia y seguridad para estos grupos.

Nuevas contraindicaciones:

- **Reacciones de hipersensibilidad a la lacosamida o a cualquiera de los excipientes.**
- **Pacientes con alteraciones auriculoventriculares (bloqueo AV de segundo o tercer grado).**
- **Embarazo, lactancia, niños menores de 16 años.**

Nuevas precauciones o advertencias:

Precauciones y advertencias

Mareo: El tratamiento con lacosamida se ha asociado con mareo el cual puede incrementar la ocurrencia de lesiones de tipo accidental o caídas. Por lo tanto, los

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

pacientes deben ser advertidos de realizar actividades físicas con precaución hasta que se hayan familiarizado con los efectos potenciales de este medicamento.

Ritmo y conducción cardíaca: Se ha observado prolongación del intervalo PR en estudios clínicos.

Lacosamida debe utilizarse con cuidado en pacientes con potencial arritmogénico subyacente como es el caso de pacientes con problemas conocidos de conducción cardíaca o enfermedades cardíacas severas (por ejemplo, isquemia / infarto al miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca estructural o enfermedad del sistema de conducción por canales iónicos de sodio) o en pacientes tratados con medicamentos que afectan la conducción cardíaca, incluyendo antiarrítmicos y bloqueadores de canales de sodio.

En los estudios controlados con placebo de lacosamida en pacientes con epilepsia no se reportó fibrilación auricular o flutter; sin embargo, ambas situaciones se han reportado en estudios de etiqueta abierta en epilepsia y en la experiencia post-comercialización.

En la experiencia post-comercialización se ha reportado bloqueo AV (incluyendo bloqueo AV de segundo grado o mayor). En los pacientes con potencial arritmogénico, raramente se ha reportado taquicardia ventricular. En casos raros, estos eventos han resultado en asistolia, paro cardíaco y muerte en pacientes con potencial arritmogénico subyacente.

Se debe advertir a los pacientes sobre los síntomas de la arritmia cardíaca (por ejemplo, pulso lento, rápido o irregular, palpitaciones, falta de aliento, sensación de desorientación, desmayo). Se debe instruir a los pacientes que acudan con un médico de inmediato en caso de que aparezca alguno de estos síntomas.

En los pacientes en quienes se desarrolle una arritmia cardíaca seria, se debe descontinuar la lacosamida y se deberá realizar una evaluación clínica completa del riesgo / beneficio antes de considerar la posibilidad de reiniciar la terapia.

Ideas suicidas y trastornos del comportamiento: Se han reportado ideas suicidas y trastornos del comportamiento en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos demostró un pequeño incremento en el riesgo de ideas suicidas y trastornos del comportamiento. El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento de este tipo de riesgo con lacosamida. Por lo tanto, estos pacientes deben ser monitoreados para la detección de signos de ideas suicidas y trastornos del comportamiento y se debe considerar un tratamiento apropiado. Los pacientes (y sus cuidadores) deberán ser advertidos de buscar ayuda médica en caso de que se presenten signos de ideas suicidas o trastornos en el comportamiento.

Lacosamida solución oral contiene:

- **Sorbitol (un tipo de azúcar). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.**
- **Sodio. Una marca de graduación de la solución oral contiene 0.31 mmol (o 7.09 mg) de sodio, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.**
- **Un componente llamado metilparahidroxibenzoato de sodio (E219) que puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retrasadas).**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

- **Aspartame (E951), una fuente de fenilalanina. Esta sustancia puede ser perjudicial para las personas con fenilcetonuria (una enfermedad metabólica)**

Nuevas reacciones adversas:

Estudios clínicos

- **Panorama General**

Con base en el análisis del conjunto de datos de los estudios clínicos controlados en la terapia de adición con placebo en 1,308 pacientes con crisis parciales, un total de 61.9% de los pacientes aleatorizados a lacosamida y un 35.2% de los pacientes aleatorizados a placebo reportaron por lo menos 1 reacción adversa.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas en los pacientes tratados con lacosamida fueron mareo, cefalea, náusea y diplopía. Estas por lo general se presentaron con una intensidad de leve a moderada. Algunas de ellas estaban relacionadas con la dosis administrada y mejoraron al reducir la dosis. La incidencia y severidad de las reacciones adversas relacionadas al SNC y al tracto gastrointestinal generalmente disminuyeron con el tiempo.

En todos estos estudios controlados, la tasa de descontinuación debido a reacciones adversas fue del 12.2% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 1.6% para los pacientes aleatorizados a placebo. La reacción adversa más común que resultó en descontinuación del tratamiento con lacosamida fue el mareo.

El perfil de seguridad de la lacosamida reportado en el estudio clínico de la conversión a la monoterapia fue similar al perfil de seguridad reportado de los estudios clínicos combinados controlados con placebo en la terapia de adición. La tasa de descontinuación debido a reacciones adversas fue del 16.2% para los pacientes asignados aleatoriamente a lacosamida a las dosis recomendadas de 300 y 400 mg/día. La reacción adversa más común que dio lugar a la suspensión de la terapia con lacosamida fue el mareo. El mareo, dolor de cabeza, náusea, somnolencia y fatiga fueron todos reportados con incidencias menores durante la fase de retiro del medicamento antiepiléptico y la fase de monoterapia en comparación con la fase de titulación.

Con base en el análisis de los datos de un estudio clínico de no-inferioridad de la monoterapia, el cual compara la lacosamida con carbamazepina de Liberación Controlada (LC), las reacciones adversas más comunes para lacosamida fueron dolor de cabeza y mareo. La tasa de descontinuación debida a las reacciones adversas fue del 10.6% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 15.6% para los pacientes aleatorizados a carbamazepina LC.

- **Listado de Reacciones Adversas**

La lista a continuación muestra las frecuencias de reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, las cuales han sido reportadas en los estudios clínicos. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuente (≥ 1/10), frecuente (≥ 1/100 a <1/10), poco frecuente (≥ 1/1,000 a < 1/100). Dentro de cada uno de los grupos de frecuencia, los efectos no deseables se presentan en orden decreciente de seriedad.

- **Trastornos psiquiátricos.**
  Frecuente: Depresión, estado de confusión, insomnio.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

- **Trastornos del sistema nervioso.**
  Muy frecuente: Mareo, cefalea.
  Frecuente: Trastornos cognitivos, nistagmo, trastornos del balance, coordinación anormal, trastornos de la memoria, temblor, somnolencia, disartria, trastornos de la atención, hipoestesia, parestesia.
  Poco frecuente: Síncope.

- **Trastornos oftalmológicos.**
  Muy frecuente: Diplopía.
  Frecuente: Visión borrosa.

- **Trastornos del oído y el laberinto.**
  Frecuente: Vértigo, tinnitus.

- **Trastornos del tracto gastrointestinal.**
  Muy frecuente: Náusea.
  Frecuente: Vómito, constipación, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.

- **Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.**
  Frecuente: Prurito.

- **Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo.**
  Frecuente: Espasmos musculares.

- **Trastornos generales y condiciones del sitio de administración.**
  Frecuente: Alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad, sensación de embriaguez.

- **Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos.**
  Frecuente: Caídas, laceraciones en la piel, contusión.

- **Descripción de las reacciones adversas seleccionadas**

El uso de lacosamida está asociado con incrementos en el intervalo PR relacionados con las dosis. Pueden presentarse reacciones adversas asociadas a la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo aurículo ventricular, síncope, bradicardia). En los pacientes con epilepsia la incidencia de la tasa de bloqueo AV de primer grado es poco común, 0.7%, 0%, 0.5% y 0% para Vimpat® 200 mg, 400 mg, 600 mg o placebo respectivamente. No se observó bloqueo AV de segundo grado o mayor en pacientes con epilepsia tratados con lacosamida.

La tasa de incidencia de síncope en un conjunto de estudios clínicos combinados de terapia de adición es poco común y no difiere entre pacientes (n = 944) con epilepsia tratados con lacosamida (0.1%) y pacientes con epilepsia (n = 364) tratados con placebo (0.3%). En el estudio clínico de monoterapia que compara lacosamida con la carbamazepina LC, el síncope se reportó en 7/444 (1.6%) de los pacientes con lacosamida y en 1/442 (0.2%) de los pacientes con carbamazepina LC.

En los estudios clínicos a corto plazo de lacosamida en pacientes con epilepsia, no se presentaron casos de fibrilación arterial o flutter; sin embargo, ambos han sido reportados en los ensayos de epilepsia de etiqueta abierta.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

En ensayos controlados con lacosamida en pacientes adultos con crisis de inicio parcial que estaban tomando de 1 a 3 medicamentos antiepilépticos concomitantes se han observado anormalidades en las pruebas de función hepática. En el 0.7% (7/935) de los pacientes tratados con lacosamida y en el 0% (0/356) de los pacientes tratados con placebo se observaron elevaciones de ALT a ≥ 3x ULN.

- **Administración de la dosis de carga**

La incidencia de reacciones adversas en el SNC, tales como mareo, puede ser mayor después de una dosis de carga.

Experiencia post-comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y mencionadas anteriormente, las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en la experiencia post-comercialización. Los datos son insuficientes para respaldar un estimado de su incidencia en la población que va a ser tratada.

- **Trastornos del sistema linfático y circulatorio.**
  Agranulocitosis.

- **Trastornos del sistema inmune.**
  Reacciones de hipersensibilidad al medicamento
  En pacientes tratados con algunos agentes antiepilépticos se han reportado reacciones de hipersensibilidad en múltiples órganos, también conocidas como Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS).
  Estas reacciones son de expresión variable pero normalmente se presentan con fiebre y rash y se pueden asociar con el compromiso de diferentes órganos y sistemas. Raramente se han reportado casos potenciales con lacosamida y si se sospecha de hipersensibilidad multiorgánica, debe descontinuarse el uso de lacosamida.

- **Trastornos psiquiátricos.**
  Intentos de suicidio, pensamientos suicidas, trastornos psicóticos, alucinación, agresión, agitación, estado eufórico.

- **Trastornos del sistema nervioso.**
  Crisis: Se han informado muy pocos casos de empeoramiento de las crisis (incluida la aparición del estado epiléptico).

- **Trastornos cardíacos.**
  Taquicardia ventricular, bloqueo auriculoventricular, flutter auricular, fibrilación auricular, bradicardia.

- **Trastornos hepatobiliares.**
  Pruebas de función hepática anormales, incremento en las enzimas hepáticas (> 2x LSN).

- **Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.**
  Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, urticaria, rash.

Nuevas interacciones:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Interacción con otros medicamentos

Lacosamida debe emplearse con precaución en pacientes que están recibiendo tratamiento con otros medicamentos que se saben están asociados con prolongación del PR (incluyendo medicamentos antiepilépticos bloqueadores de canales de sodio) y en pacientes tratados con medicamentos antiarrítmicos. Sin embargo, un análisis de subgrupo en estudios clínicos no identificó un incremento en la magnitud de la prolongación de PR en pacientes con administración concomitante de carbamazepina o lamotrigina.

Datos in vitro
En general los datos sugieren que lacosamida tiene un bajo potencial de interacción. Los estudios de metabolismo in vitro indican que lacosamida no induce la actividad enzimática de medicamentos que son metabolizados por el citocromo P450 y las isoformas CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 y 3A4. Lacosamida no inhibió al CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4/5 a las concentraciones plasmáticas observadas en los estudios clínicos.

Los datos in vitro sugieren que lacosamida tiene potencial de inhibir al CYP2C19 a concentraciones terapéuticas. Lacosamida no fue un substrato o un inhibidor para la glicoproteína P.

Datos in vivo
Los datos clínicos indican que lacosamida no inhibe ni induce el CYP2C19 y 3A4. Además, un estudio de interacción con omeprazol (inhibidor CYP2C19) no mostró ningún cambio clínicamente relevante en las concentraciones de lacosamida en plasma ni un efecto inhibitorio en la farmacocinética del omeprazol.

Medicamentos antiepilépticos
En los estudios clínicos de interacción, lacosamida (400 mg/día) no afectó en forma significativa las concentraciones plasmáticas de carbamazepina (400 mg/día) ni de ácido valproico (600 mg/día). Las concentraciones plasmáticas de lacosamida tampoco se vieron afectadas por carbamazepina ni por ácido valproico.

En los estudios clínicos controlados con placebo, en pacientes con crisis parciales mostraron que las concentraciones plasmáticas en estado estable de levetiracetam, carbamazepina, epóxido de carbamazepina, lamotrigina, topiramato, derivado monohidroxi (MHD) de oxcarbazepina, fenitoína, ácido valproico, fenobarbital, gabapentina, clonazepam y zonisamida no se vieron afectadas por la ingesta concomitante de lacosamida a ninguna dosis.

Un análisis de farmacocinética de la población estimó que el tratamiento concomitante con otros fármacos antiepilépticos conocidos como inductores de enzimas (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, a diferentes dosis) disminuyó en general la exposición sistémica de lacosamida en cerca del 25%.

Anticonceptivos orales
En un estudio clínico de interacción no hubo una interacción clínicamente significativa entre lacosamida (400 mg/día) y los anticonceptivos orales con etinilestradiol (0.03 mg) y levonorgestrel (0.15 mg). Las concentraciones de progesterona no se vieron afectadas cuando se co-administró este medicamento.

Otros
Los estudios clínicos de interacción mostraron que lacosamida (400 mg/día) no tuvo efecto sobre la farmacocinética de digoxina (0.5 mg una vez al día). No existe

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

interacción clínicamente relevante entre lacosamida (400 mg/día) y metformina (500 mg tres veces al día).

Omeprazol (40 mg una vez al día) incrementó el ABC de lacosamida en un 19% (300 mg, una sola dosis) y dentro del intervalo de bioequivalencia aceptado. Por lo tanto, este efecto no se considera clínicamente significativo. Lacosamida (600 mg/día) no afectó la farmacocinética de una dosis única de omeprazol (40 mg).

La co-administración de warfarina con lacosamida no provoca un cambio clínicamente relevante en los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de la warfarina.

Unión a proteínas
Lacosamida tiene una baja unión a proteínas de menos del 15%. Por lo tanto, las interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos a través de la competencia por sitios de unión a proteínas se consideran poco probables.

De la misma manera, la Sala recomienda aprobar el cambio en la redacción en la indicación como lo solicita el interesado de la siguiente manera:

Vimpat ® está indicado como:

- **Monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.**
- **Terapia de adición en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores**

3.1.9.12. VIMPAT® 50 MGTABLETAS
VIMPAT® 100 MGTABLETAS
VIMPAT® 150 MGTABLETAS
VIMPAT® 200 MGTABLETAS

Expediente : 20010102 / 20010103 / 20010104 / 20010105
Radicado : 20191131059 / 20191131074 / 20191131080 / 20191131089
Fecha : 11/07/2019
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

- Cada tableta contiene 50 mg de Lacosamida
- Cada tableta contiene 100 mg de Lacosamida
- Cada tableta contiene 150 mg de Lacosamida
- Cada tableta contiene 200 mg de Lacosamida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Vimpat ® está indicado como

- monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.
- terapia adjunta en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.

Contraindicaciones:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Hipersensibilidad al principio activo, o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con alteraciones aurículoventricular (av) de segundo o tercer grado de bloqueo av. Embarazo, lactancia, niños menores de 16 años.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión junio 2019 CCDS Lacosamida c2015-034 + c2016-010 + c2017-017+c2018-009+c2018-018
- Información para Prescribir Versión junio 2019 CCDS Lacosamida c2015-034+c2016-010+c2017-017+c2018-009+c2018-018

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto Versión junio 2019 CCDS Lacosamida c2015-034 + c2016-010 + c2017-017+c2018-009+c2018-018**
- **Información para Prescribir Versión junio 2019 CCDS Lacosamida c2015-034+c2016-010+c2017-017+c2018-009+c2018-018**

Nueva dosificación:

Posología:

- **Monoterapia**

Monoterapia inicial
Pacientes que actualmente no están recibiendo tratamiento con medicamentos antiepilépticos pueden iniciar la monoterapia con lacosamida.

La dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) la cual se debe aumentar a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar adicionalmente en intervalos semanales en 50 mg dos veces al día (100 mg/día), hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

- **Conversión a la monoterapia**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Para los pacientes que se convertirán a la monoterapia con lacosamida, la dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) la cual se debe aumentar a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar adicionalmente en intervalos semanales en 50 mg dos veces al día (100 mg/día), hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

La dosis diaria de mantenimiento recomendada se debe mantener al menos durante 3 días antes de iniciar la conversión a la monoterapia con lacosamida. Se recomienda un retiro gradual del medicamento antiepiléptico concomitante durante al menos 6 semanas. Si el paciente recibe más de un medicamento antiepiléptico, los medicamentos antiepilépticos se deben retirar de forma secuencial.
No se han establecido la seguridad y eficacia de la lacosamida para la conversión simultánea a la monoterapia a partir de dos o más medicamentos antiepilépticos concomitantes.

- **Terapia de adición**

La dosis de inicio recomendada es de 50 mg dos veces al día, la cual deberá incrementarse a una dosis terapéutica inicial de 100 mg dos veces al día después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis de mantenimiento se puede aumentar adicionalmente en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta un máximo recomendado de dosis diaria de 400 mg (200 mg dos veces al día).

Inicio del tratamiento con lacosamida con una dosis de carga

El tratamiento con lacosamida (monoterapia inicial, conversión a la monoterapia y terapia de adición) también se puede iniciar el tratamiento con lacosamida con una única dosis de carga de 200 mg, seguida aproximadamente 12 horas más tarde por un régimen de dosis de mantenimiento de 100 mg dos veces al día (200 mg/día). En los pacientes, se puede iniciar una dosis de carga en situaciones en las que el médico determine que está garantizada la consecución rápida de la concentración plasmática de lacosamida en el estado estacionario y el efecto terapéutico. La dosis de carga debe administrarse bajo supervisión médica teniendo en cuenta el potencial para aumentar la incidencia de reacciones adversas en el Sistema Nervioso Central (SNC). La administración de una dosis de carga no ha sido estudiada en condiciones agudas como estado epiléptico.

Dependiendo de la respuesta y la tolerabilidad, la dosis de mantenimiento puede posteriormente incrementarse en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta una dosis diaria máxima recomendada de 400 mg (200 mg dos veces al día).

Descontinuación

De acuerdo a la práctica clínica actual, en caso de que se deba descontinuar el uso de lacosamida, se recomienda que esto sea hecho gradualmente (por ejemplo, la dosis debe irse disminuyendo en 200 mg/semana).

Método de Administración

Vimpat® se debe administrar dos veces al día.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

El tratamiento con Vimpat® se puede iniciar ya sea por vía oral o por vía endovenosa.
Vimpat® puede tomarse con o sin alimentos.
Las tabletas no deben ser partidas.

Poblaciones Especiales

Uso en pacientes en edad avanzada: No es necesario realizar reducción de las dosis en pacientes de edad avanzada. La experiencia con lacosamida en pacientes de edad avanzada con epilepsia es limitada. La depuración renal disminuida que se asocia a la edad con un aumento en los niveles del Área Bajo la Curva (ABC) debe considerarse en este tipo de pacientes.

Uso en pacientes con insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal leve y moderada (CL_{CR} > 30 mL/ min) no es necesario un ajuste de la dosis. En pacientes con una insuficiencia renal leve o moderada, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar con precaución una valoración adicional de la dosis (>200 mg diarios). En pacientes con insuficiencia renal grave (CL_{CR} ≤ 30mL/min) y en pacientes con enfermedad renal terminal se recomienda una dosis máxima de mantenimiento de 250 mg/día. En estos pacientes, la valoración de la dosis se debe realizar con precaución. Si está indicada una dosis de carga, en la primera semana se debe usar una dosis inicial de 100 mg seguida por un régimen de 50 mg dos veces al día. En pacientes que requieran hemodiálisis se recomienda un suplemento de hasta el 50% de la dosis diaria dividida inmediatamente después de finalizar la hemodiálisis.

El tratamiento de los pacientes con enfermedad renal terminal debe hacerse con precaución debido a la escasa experiencia clínica y a la acumulación de un metabolito (sin actividad farmacológica conocida).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática: Se recomienda una dosis máxima de 300 mg/día para pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. El ajuste de la dosis en estos pacientes debe llevarse a cabo con precaución teniendo en cuenta la coexistencia de insuficiencia renal. Se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar con precaución una valoración adicional de la dosis (>200 mg diarios). No se ha evaluado la farmacocinética de lacosamida en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Lacosamida se debe administrar a pacientes con insuficiencia hepática severa sólo cuando los beneficios terapéuticos compensen los posibles riesgos, la dosificación y administración necesita ser ajustada con cuidado observando los síntomas del paciente.

Pacientes pediátricos: El uso de lacosamida no se recomienda en niños y adolescentes menores de 16 años de edad, ya que no existen datos de eficacia y seguridad para estos grupos.

Nuevas contraindicaciones:

Reacciones de hipersensibilidad a la lacosamida o a cualquiera de los excipientes.
Pacientes con alteraciones auriculoventriculares (bloqueo AV de segundo o tercer grado).

Embarazo, lactancia, niños menores de 16 años.

Nuevas precauciones o advertencias:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Mareo: El tratamiento con lacosamida se ha asociado con mareo el cual puede incrementar la ocurrencia de lesiones de tipo accidental o caídas. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos de realizar actividades físicas con precaución hasta que se hayan familiarizado con los efectos potenciales de este medicamento.

Ritmo y conducción cardíaca: Se ha observado prolongación del intervalo PR en estudios clínicos.

Lacosamida debe utilizarse con cuidado en pacientes con potencial arritmogénico subyacente como es el caso de pacientes con problemas conocidos de conducción cardíaca o enfermedades cardíacas severas (por ejemplo, isquemia / infarto al miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca estructural o enfermedad del sistema de conducción por canales iónicos de sodio) o en pacientes tratados con medicamentos que afectan la conducción cardíaca, incluyendo antiarrítmicos y bloqueadores de canales de sodio.

En los estudios controlados con placebo de lacosamida en pacientes con epilepsia no se reportó fibrilación auricular o flutter; sin embargo, ambas situaciones se han reportado en estudios de etiqueta abierta en epilepsia y en la experiencia post-comercialización.

En la experiencia post-comercialización se ha reportado bloqueo AV (incluyendo bloqueo AV de segundo grado o mayor). En los pacientes con potencial arritmogénico, raramente se ha reportado taquicardia ventricular. En casos raros, estos eventos han resultado en asistolia, paro cardíaco y muerte en pacientes con potencial arritmogénico subyacente.

Se debe advertir a los pacientes sobre los síntomas de la arritmia cardíaca (por ejemplo, pulso lento, rápido o irregular, palpitaciones, falta de aliento, sensación de desorientación, desmayo). Se debe instruir a los pacientes que acudan con un médico de inmediato en caso de que aparezca alguno de estos síntomas.

En los pacientes en quienes se desarrolle una arritmia cardíaca seria, se debe descontinuar la lacosamida y se deberá realizar una evaluación clínica completa del riesgo / beneficio antes de considerar la posibilidad de reiniciar la terapia.

Ideas suicidas y trastornos del comportamiento: Se han reportado ideas suicidas y trastornos del comportamiento en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos demostró un pequeño incremento en el riesgo de ideas suicidas y trastornos del comportamiento.

El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento de este tipo de riesgo con lacosamida. Por lo tanto, estos pacientes deben ser monitoreados para la detección de signos de ideas suicidas y trastornos del comportamiento y se debe considerar un tratamiento apropiado. Los pacientes (y sus cuidadores) deberán ser advertidos de buscar ayuda médica en caso de que se presenten signos de ideas suicidas o trastornos en el comportamiento.

Nuevas reacciones adversas:

Estudios clínicos

- **Panorama General**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Con base en el análisis del conjunto de datos de los estudios clínicos controlados en la terapia de adición con placebo en 1,308 pacientes con crisis parciales, un total de 61.9% de los pacientes aleatorizados a lacosamida y un 35.2% de los pacientes aleatorizados a placebo reportaron por lo menos 1 reacción adversa.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas en los pacientes tratados con lacosamida fueron mareo, cefalea, náusea y diplopía. Estas por lo general se presentaron con una intensidad de leve a moderada. Algunas de ellas estaban relacionadas con la dosis administrada y mejoraron al reducir la dosis. La incidencia y severidad de las reacciones adversas relacionadas al SNC y al tracto gastrointestinal generalmente disminuyeron con el tiempo.

En todos estos estudios controlados, la tasa de descontinuación debido a reacciones adversas fue del 12.2% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 1.6% para los pacientes aleatorizados a placebo. La reacción adversa más común que resultó en descontinuación del tratamiento con lacosamida fue el mareo.

El perfil de seguridad de la lacosamida reportado en el estudio clínico de la conversión a la monoterapia fue similar al perfil de seguridad reportado de los estudios clínicos combinados controlados con placebo en la terapia de adición. La tasa de descontinuación debido a reacciones adversas fue del 16.2% para los pacientes asignados aleatoriamente a lacosamida a las dosis recomendadas de 300 y 400 mg/día. La reacción adversa más común que dio lugar a la suspensión de la terapia con lacosamida fue el mareo. El mareo, dolor de cabeza, náusea, somnolencia y fatiga fueron todos reportados con incidencias menores durante la fase de retiro del medicamento antiepiléptico y la fase de monoterapia en comparación con la fase de titulación.

Con base en el análisis de los datos de un estudio clínico de no-inferioridad de la monoterapia, el cual compara la lacosamida con carbamazepina de Liberación Controlada (LC), las reacciones adversas más comunes para lacosamida fueron dolor de cabeza y mareo. La tasa de descontinuación debida a las reacciones adversas fue del 10.6% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 15.6% para los pacientes aleatorizados a carbamazepina LC.

- **Listado de Reacciones Adversas**

La lista a continuación muestra las frecuencias de reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, las cuales han sido reportadas en los estudios clínicos. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuente (≥ 1/10), frecuente (≥ 1/100 a <1/10), poco frecuente (≥ 1/1,000 a < 1/100). Dentro de cada uno de los grupos de frecuencia, los efectos no deseables se presentan en orden decreciente de seriedad.

- **Trastornos psiquiátricos.**
  Frecuente: Depresión, estado de confusión, insomnio.

- **Trastornos del sistema nervioso.**
  Muy frecuente: Mareo, cefalea.
  Frecuente: Trastornos cognitivos, nistagmo, trastornos del balance, coordinación anormal, trastornos de la memoria, temblor, somnolencia, disartria, trastornos de la atención, hipoestesia, parestesia.
  Poco frecuente: Síncope.

- **Trastornos oftalmológicos.**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Muy frecuente: Diplopía.
Frecuente: Visión borrosa.

- **Trastornos del oído y el laberinto.**
  Frecuente: Vértigo, tinnitus.

- **Trastornos del tracto gastrointestinal.**
  Muy frecuente: Náusea.
  Frecuente: Vómito, constipación, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.

- **Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.**
  Frecuente: Prurito.

- **Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo.**
  Frecuente: Espasmos musculares.

- **Trastornos generales y condiciones del sitio de administración.**
  Frecuente: Alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad, sensación de embriaguez.

- **Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos.**
  Frecuente: Caídas, laceraciones en la piel, contusión.

- **Descripción de las reacciones adversas seleccionadas**

El uso de lacosamida está asociado con incrementos en el intervalo PR relacionados con las dosis. Pueden presentarse reacciones adversas asociadas a la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo aurículo ventricular, síncope, bradicardia). En los pacientes con epilepsia la incidencia de la tasa de bloqueo AV de primer grado es poco común, 0.7%, 0%, 0.5% y 0% para Vimpat® 200 mg, 400 mg, 600 mg o placebo respectivamente. No se observó bloqueo AV de segundo grado o mayor en pacientes con epilepsia tratados con lacosamida.

La tasa de incidencia de síncope en un conjunto de estudios clínicos combinados de terapia de adición es poco común y no difiere entre pacientes (n = 944) con epilepsia tratados con lacosamida (0.1%) y pacientes con epilepsia (n = 364) tratados con placebo (0.3%). En el estudio clínico de monoterapia que compara lacosamida con la carbamazepina LC, el síncope se reportó en 7/444 (1.6%) de los pacientes con lacosamida y en 1/442 (0.2%) de los pacientes con carbamazepina LC.

En los estudios clínicos a corto plazo de lacosamida en pacientes con epilepsia, no se presentaron casos de fibrilación arterial o flutter; sin embargo, ambos han sido reportados en los ensayos de epilepsia de etiqueta abierta.

En ensayos controlados con lacosamida en pacientes adultos con crisis de inicio parcial que estaban tomando de 1 a 3 medicamentos antiepilépticos concomitantes se han observado anormalidades en las pruebas de función hepática. En el 0.7% (7/935) de los pacientes tratados con lacosamida y en el 0% (0/356) de los pacientes tratados con placebo se observaron elevaciones de ALT a ≥ 3x ULN.

- **Administración de la dosis de carga**

La incidencia de reacciones adversas en el SNC, tales como mareo, puede ser mayor después de una dosis de carga.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Experiencia post-comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y mencionadas anteriormente, las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en la experiencia post-comercialización. Los datos son insuficientes para respaldar un estimado de su incidencia en la población que va a ser tratada.

- **Trastornos del sistema linfático y circulatorio.**
  Agranulocitosis.

- **Trastornos del sistema inmune.**
  Reacciones de hipersensibilidad al medicamento
  En pacientes tratados con algunos agentes antiepilépticos se han reportado reacciones de hipersensibilidad en múltiples órganos, también conocidas como Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS). Estas reacciones son de expresión variable pero normalmente se presentan con fiebre y rash y se pueden asociar con el compromiso de diferentes órganos y sistemas. Raramente se han reportado casos potenciales con lacosamida y si se sospecha de hipersensibilidad multiorgánica, debe descontinuarse el uso de lacosamida.

- **Trastornos psiquiátricos.**
  Intentos de suicidio, pensamientos suicidas, trastornos psicóticos, alucinación, agresión, agitación, estado eufórico.

- **Trastornos del sistema nervioso.**
  Crisis: Se han informado muy pocos casos de empeoramiento de las crisis (incluida la aparición del estado epiléptico).

- **Trastornos cardíacos**
  Taquicardia ventricular, bloqueo auriculoventricular, flutter auricular, fibrilación auricular, bradicardia.

- **Trastornos hepatobiliares.**
  Pruebas de función hepática anormales, incremento en las enzimas hepáticas (> 2x LSN).

- **Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.**
  Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, urticaria, rash

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos

Lacosamida debe emplearse con precaución en pacientes que están recibiendo tratamiento con otros medicamentos que se saben están asociados con prolongación del PR (incluyendo medicamentos antiepilépticos bloqueadores de canales de sodio) y en pacientes tratados con medicamentos antiarrítmicos. Sin embargo, un análisis de subgrupo en estudios clínicos no identificó un incremento en la magnitud de la prolongación de PR en pacientes con administración concomitante de carbamazepina o lamotrigina.

Datos in vitro

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

En general los datos sugieren que lacosamida tiene un bajo potencial de interacción. Los estudios de metabolismo in vitro indican que lacosamida no induce la actividad enzimática de medicamentos que son metabolizados por el citocromo P450 y las isoformas CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 y 3A4. Lacosamida no inhibió al CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4/5 a las concentraciones plasmáticas observadas en los estudios clínicos.

Los datos in vitro sugieren que lacosamida tiene potencial de inhibir al CYP2C19 a concentraciones terapéuticas. Lacosamida no fue un substrato o un inhibidor para la glicoproteína P.

Datos in vivo

Los datos clínicos indican que lacosamida no inhibe ni induce el CYP2C19 y 3A4. Además, un estudio de interacción con omeprazol (inhibidor CYP2C19) no mostró ningún cambio clínicamente relevante en las concentraciones de lacosamida en plasma ni un efecto inhibitorio en la farmacocinética del omeprazol.

Medicamentos antiepilépticos

En los estudios clínicos de interacción, lacosamida (400 mg/día) no afectó en forma significativa las concentraciones plasmáticas de carbamazepina (400 mg/día) ni de ácido valproico (600 mg/día). Las concentraciones plasmáticas de lacosamida tampoco se vieron afectadas por carbamazepina ni por ácido valproico.

En los estudios clínicos controlados con placebo, en pacientes con crisis parciales mostraron que las concentraciones plasmáticas en estado estable de levetiracetam, carbamazepina, epóxido de carbamazepina, lamotrigina, topiramato, derivado monohidroxi (MHD) de oxcarbazepina, fenitoína, ácido valproico, fenobarbital, gabapentina, clonazepam y zonisamida no se vieron afectadas por la ingesta concomitante de lacosamida a ninguna dosis.

Un análisis de farmacocinética de la población estimó que el tratamiento concomitante con otros fármacos antiepilépticos conocidos como inductores de enzimas (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, a diferentes dosis) disminuyó en general la exposición sistémica de lacosamida en cerca del 25%.

Anticonceptivos orales

En un estudio clínico de interacción no hubo una interacción clínicamente significativa entre lacosamida (400 mg/día) y los anticonceptivos orales con etinilestradiol (0.03 mg) y levonorgestrel (0.15 mg). Las concentraciones de progesterona no se vieron afectadas cuando se co-administró este medicamento.

Otros

Los estudios clínicos de interacción mostraron que lacosamida (400 mg/día) no tuvo efecto sobre la farmacocinética de digoxina (0.5 mg una vez al día). No existe interacción clínicamente relevante entre lacosamida (400 mg/día) y metformina (500 mg tres veces al día).

Omeprazol (40 mg una vez al día) incrementó el ABC de lacosamida en un 19% (300 mg, una sola dosis) y dentro del intervalo de bioequivalencia aceptado. Por lo tanto, este

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

efecto no se considera clínicamente significativo. Lacosamida (600 mg/día) no afectó la farmacocinética de una dosis única de omeprazol (40 mg).

La co-administración de warfarina con lacosamida no provoca un cambio clínicamente relevante en los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de la warfarina.

Unión a proteínas

Lacosamida tiene una baja unión a proteínas de menos del 15%. Por lo tanto, las interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos a través de la competencia por sitios de unión a proteínas se consideran poco probables.

De la misma manera, la Sala recomienda aprobar el cambio en la redacción en la indicación como lo solicita el interesado de la siguiente manera:

Vimpat ® está indicado como:

- **Monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.**
- **Terapia de adición en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores**

3.1.9.13. TAZOCIN® 4.5 g INYECTABLE

Expediente : 203143
Radicado : 20191139902
Fecha : 23/07/2019
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición:
Cada vial contiene 4000 mg de Piperacilina monodidratada + 500 mg de Tazobactam

Indicaciones:
La piperacilina/tazobactam está indicada para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños mayores de 2 años de edad:

Adultos/adolescentes:

Neumonía severa incluyendo neumonía nosocomial y asociada a ventilación
Infecciones del tracto urinario con complicaciones (incluyendo pielonefritis)
Infecciones intraabdominales con complicaciones
Infecciones de la piel y tejidos blandos con complicaciones (incluyendo infección por pie diabético)
Tratamiento de pacientes con bacteremia asociada con, o con sospecha de estar asociada con, cualquiera de las infecciones mencionadas anteriormente.

Piperacilina/tazobactam se puede usar para el manejo de pacientes neutropénicos con fiebre con sospecha de origen infeccioso (bacteriano).

Niños (2-12 años de edad):

Infecciones intraabdominales con complicaciones
Piperacilina/tazobactam se puede usar para el manejo de niños neutropénicos con fiebre con sospecha de origen infeccioso (bacteriana).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Se deben considerar los lineamientos oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad a los principios activos, a cualquier otro agente antibacteriano tipo penicilina o a cualquiera de los excipientes.

Antecedentes de reacción alérgica severa aguda a otros principios activos ß-lactámicos (por ejemplo, cefalosporinas, monobactam o carbapenem) o a inhibidores de ß-lactamasa.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Inserto para el usuario, Versión: IPP e Inserto basados en CDS versión 29.0 de 26 de Marzo de 2019
- Información para el prescriptor, Versión: IPP e Inserto basados en CDS versión 29.0 de 26 de Marzo de 2019

CONCEPTO:Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Inserto para el usuario, Versión: IPP e Inserto basados en CDS versión 29.0 de 26 de Marzo de 2019**
- **Información para el prescriptor, Versión: IPP e Inserto basados en CDS versión 29.0 de 26 de Marzo de 2019**

3.1.9.14. JADENU® 90 mg TABLETAS RECUBIERTAS
JADENU® 180 mg TABLETAS RECUBIERTAS
JADENU® 360 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20084962 / 20096376 / 20096377
Radicado : 20191190492 / 20191190517 / 20191190524
Fecha : 27/09/2019
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:
- Cada tableta recubierta contiene 90 mg de Deferasirox
- Cada tableta recubierta contiene 180 mg de Deferasirox
- Cada tableta recubierta contiene 360 mg de Deferasirox

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:
- Tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro debida a transfusiones sanguíneas (hemosiderosis transfusional) en pacientes adultos y pediátricos (a partir de los dos años de edad).
- Tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro en pacientes de por lo menos 10 años de edad que padecen síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones.

Contraindicaciones:
Depuración de creatinina < 40 ml/min o creatinina sérica más del doble (> 2) del límite superior del intervalo normal de valores apropiados para la edad.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Pacientes con síndromes mielodisplásicos de alto riesgo y pacientes con otras neoplasias malignas hemáticas y no hemáticas que no cabe esperar que se beneficien de la terapia quelante debido a la rápida progresión de la enfermedad que los aqueja.

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones
La decisión de eliminar el hierro acumulado se tomará caso por caso, en función de los beneficios y riesgos clínicos previstos del tratamiento quelante.

Se ha de tener cautela en el tratamiento de los pacientes ancianos debido a la mayor frecuencia de reacciones adversas.

Disfunción renal

En los pacientes tratados con deferasirox se han observado elevaciones no progresivas de la creatinina sérica, en general dentro del intervalo normal de valores. Esto se ha observado tanto en pacientes adultos como pediátricos con sobrecarga de hierro durante el primer año de tratamiento. Un estudio que evaluó la función renal de pacientes participantes en los estudios de registro con un seguimiento de hasta 13 años confirmó las características no progresivas de estas observaciones sobre la creatinina sérica.

Se han descrito casos de insuficiencia renal aguda durante el uso comercial del deferasirox. Aunque no se ha podido establecer una relación causal con jadenu, ha habido casos inusuales de insuficiencia renal aguda que requirió diálisis o con desenlace mortal.

Se recomienda la determinación por duplicado de la creatinina sérica o la depuración de creatinina antes de iniciar el tratamiento, así como su vigilancia mensual durante el mismo.

Los pacientes con nefropatías preexistentes o los que reciben medicamentos potencialmente depresores de la función renal pueden ser más propensos a padecer complicaciones. Por tanto, la creatinina sérica o la depuración de creatinina se deben supervisar semanalmente durante el primer mes tras el inicio o la modificación del tratamiento (incluido el cambio de formulación) y posteriormente con periodicidad mensual. Se aconseja especial precaución ante una depuración de creatinina entre 40 ml/min y < 60 ml/min, sobre todo si hay otros factores de riesgo que puedan afectar a la función renal, como la polimedicación, la deshidratación o las infecciones severas.

Se han comunicado tubulopatías renales en pacientes tratados con deferasirox. La mayoría de dichos pacientes eran niños o adolescentes con betatalasemia y concentraciones séricas de ferritina < 1500 µg/l.

Se deben practicar análisis mensuales de proteinuria.

Se ha de procurar que los pacientes que sufran diarrea o vómitos estén bien hidratados.
En el caso de los pacientes adultos, la dosis diaria de jadenu se puede reducir en 7 mg/kg si en dos controles sucesivos se observa un incremento no progresivo de la creatinina sérica superior en más de un 33% respecto al promedio de los valores previos al tratamiento que no pueda atribuirse a otras causas. En el caso de los pacientes pediátricos, se puede reducir la dosis en 7 mg/kg si las concentraciones de creatinina sérica sobrepasan el límite superior normal para la edad en dos controles sucesivos.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Si se observa un incremento progresivo de la creatinina sérica que lleve a superar el límite superior de la normalidad, se interrumpirá el tratamiento con jadenu. El tratamiento con jadenu puede reanudarse según las circunstancias clínicas de cada paciente.

Las recomendaciones para la monitorización de la función renal se resumen en la tabla 4.

Tabla 4 recomendaciones para la monitorización de la función renal

Creatinina sérica		depuración de creatinina
Antes de iniciar el tratamiento	dos veces (2x) y/o	dos veces (2x)
Contraindicado	> 2 veces el LSN* para la edad o	< 40 ml/min
Monitorización	mensual y/o	mensual

En los pacientes con nefropatías preexistentes o los que reciben medicamentos potencialmente depresores de la función renal, que pueden ser más propensos a padecer complicaciones durante el primer mes tras el inicio o con la modificación del tratamiento (incluido el cambio de formulación), la monitorización debe ser:

Semanal y/o semanal

Reducción de la dosis diaria en 10 mg/kg/día (comprimidos dispersables de exjade), y en 7 mg/kg/día (comprimidos recubiertos de jadenu), respectivamente, si se observan los siguientes parámetros renales en dos visitas consecutivas y no se pueden atribuir a otras causas:

Pacientes adultos > 33% por encima del promedio de valores previos al tratamiento (incremento no progresivo)

Pacientes pediátricos > LSN* para la edad

Tras la reducción de la dosis, interrumpir el tratamiento si se presenta:

Pacientes adultos y pediátricos incremento progresivo de la creatinina sérica por encima del límite superior de la normalidad

*LSN: límite superior del intervalo normal de valores

Disfunción hepática

No se recomienda el tratamiento con jadenu de los pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh). Solamente se ha instaurado el tratamiento con deferasirox en pacientes cuyas concentraciones iniciales de transaminasas hepáticas eran hasta 5 veces mayores que el límite superior del intervalo normal de valores. Tales concentraciones de transaminasas no modifican la farmacocinética del deferasirox. El deferasirox se elimina principalmente por glucuronidación y se metaboliza en grado mínimo (en torno al 8%) a través del sistema oxidativo del citocromo P450.

En los ensayos clínicos se han observado casos infrecuentes (0,3%) de elevaciones de las transaminasas más de 10 veces por encima del límite superior del intervalo normal de valores, indicativas de hepatitis. Ha habido comunicaciones de insuficiencia hepática en pacientes tratados con deferasirox desde la comercialización de este medicamento. La mayoría de las notificaciones de insuficiencia hepática corresponden a pacientes con enfermedades concomitantes graves, como cirrosis hepática o insuficiencia multiorgánica; algunos de esos casos tuvieron un desenlace mortal. Se recomienda supervisar las transaminasas séricas, la bilirrubina y la fosfatasa alcalina antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante el primer mes y posteriormente con periodicidad mensual. Si se observa un incremento persistente y progresivo de las transaminasas séricas no atribuible a otras causas, se debe interrumpir el tratamiento con jadenu. Una vez que se haya esclarecido la causa de las anomalías en las pruebas de la función hepática o que se hayan normalizado las cifras, puede plantearse reanudar con cautela el tratamiento con jadenu a una dosis inferior y aumentar después la dosis gradualmente.

Trastornos sanguíneos

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Desde la comercialización del medicamento se han recibido comunicaciones (tanto espontáneas como procedentes de ensayos clínicos) de citopenias en pacientes tratados con deferasirox. La mayoría de los pacientes padecían trastornos hemáticos preexistentes que a menudo se asocian a una insuficiencia medular. Se desconoce la relación entre estos episodios y el tratamiento con deferasirox. De conformidad con el tratamiento clínico habitual de tales trastornos hemáticos, deben realizarse hemogramas periódicos. Se planteará la suspensión del tratamiento con jadenu si el paciente presenta citopenias de filiación incierta; en cuanto se determine la causa de la citopenia, se puede considerar la posibilidad de reanudarlo.

Trastornos digestivos

Puede producirse irritación gastrointestinal durante el tratamiento con jadenu. Se han descrito casos de úlceras y hemorragias gastroduodenales en pacientes que recibían deferasirox, entre ellos niños y adolescentes. Ha habido informes esporádicos de hemorragias digestivas mortales, especialmente en pacientes ancianos con neoplasias hemáticas avanzadas o trombocitopenia. Se han observado úlceras múltiples en algunos pacientes. Los médicos y los pacientes deben permanecer atentos a los signos y síntomas de ulceración y hemorragia digestiva durante el tratamiento con Jadenu, ya que debe emprenderse rápidamente un estudio y un tratamiento específico cuando se sospeche un evento adverso digestivo de carácter grave. Se han descrito úlceras complicadas con perforación del tubo digestivo (algunas con desenlace mortal).

Se recomienda precaución si además de jadenu el paciente toma medicamentos ulcerógenos -como los AINEs, los corticoesteroides o los bisfosfonatos orales- o anticoagulantes o si sus cifras de plaquetas son inferiores a 50×10^9/l.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han dado casos esporádicos de reacciones graves de hipersensibilidad (como anafilaxia y angioedema) en pacientes tratados con deferasirox, casi siempre durante el primer mes de tratamiento. Ante una reacción de carácter severo, se interrumpirá la administración de jadenu y se acometerán las intervenciones médicas apropiadas. Debido al riesgo de choque anafiláctico, no se debe reinstaurar el tratamiento con jadenu en pacientes que hayan presentado anteriormente reacciones de hipersensibilidad al deferasirox.

Trastornos cutáneos

Durante la comercialización del producto se han descrito casos de síndrome de stevens-johnson y de necrólisis epidérmica tóxica. No se puede descartar el riesgo de que ocurran otras reacciones cutáneas, como, por ejemplo, una reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (dress). Si se sospecha la presencia de reacciones cutáneas severas, se debe suspender de forma inmediata y definitiva el tratamiento con jadenu.

Durante el tratamiento con jadenu se han descrito casos inusuales de eritema multiforme. También es posible que aparezcan exantemas. Si los exantemas son de intensidad leve o moderada, se podrá continuar con el tratamiento sin ajustar la dosis de jadenu, ya que suelen desaparecer de forma espontánea. Si los exantemas son más severos y obligan a interrumpir el tratamiento, se puede reanudar la administración de jadenu después de que hayan remitido, pero a una dosis inferior, para luego aumentarla de forma gradual.

Visión y audición

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Se han comunicado trastornos auditivos (hipoacusia) y oculares (opacidad del cristalino) en los tratamientos con deferasirox. Se recomienda realizar pruebas auditivas y oftalmológicas (incluida la oftalmoscopia) antes del inicio del tratamiento con jadenu y, luego, a intervalos periódicos (cada 12 meses). Si se observan anomalías, puede ser necesario reducir la dosis o suspender la administración.

Otras consideraciones

Como sucede con otros tratamientos quelantes de hierro, es posible que aumente el riesgo de toxicidad de jadenu si se administran dosis desmesuradamente altas a pacientes que tienen una carga de hierro baja o cuyas concentraciones séricas de ferritina solo están ligeramente elevadas.

El deferasirox no se ha asociado a un retraso del crecimiento de los niños que fueron objeto de un seguimiento de hasta 5 años de duración en los ensayos clínicos realizados con la formulación de comprimidos dispersables. De todos modos, como medida de precaución general, se puede vigilar a intervalos periódicos (cada 12 meses) el peso corporal y el aumento de estatura de los pacientes pediátricos.

Conducción y uso de máquinas

No se han estudiado los efectos de jadenu sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes que sufran mareos (efecto adverso infrecuente) deben tener prudencia cuando conduzcan o manejen maquinaria.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir Versión 2019-PSB/GLC-1065-s del 24 de Julio de 2019
- Declaración sucinta Versión 2019-PSB/GLC-1065-s del 24 de Julio de 2019

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de interacciones**
- **Información para Prescribir Versión 2019-PSB/GLC-1065-s del 24 de Julio de 2019**
- **Declaración sucinta Versión 2019-PSB/GLC-1065-s del 24 de Julio de 2019**

Nueva dosificación:

Posología y administración

Sobrecarga transfusional de hierro

Posología

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Se recomienda iniciar el tratamiento con Jadenu después de la transfusión de unas 20 unidades de concentrado de eritrocitos (unos 100 ml/kg) o cuando la monitorización clínica indique la presencia de una sobrecarga crónica de hierro (p. ej., ferritina sérica >1000 µg/l). Las dosis (en miligramos por kilogramo de peso corporal) deben calcularse y redondearse al tamaño más próximo de comprimido entero.

Los objetivos de la terapia quelante del hierro son la eliminación de la cantidad de hierro administrado en las transfusiones y, si procede, la reducción de la carga de hierro existente. La decisión de eliminar el hierro acumulado se tomará caso por caso, en función de los beneficios y los riesgos clínicos previsibles del tratamiento quelante.

Dosis inicial

La dosis diaria inicial recomendada de Jadenu es de 14 mg/kg de peso corporal.

Si el paciente recibe más de 14 ml/kg de concentrado de eritrocitos al mes (>4 unidades al mes en el caso de un adulto, aproximadamente) y si el objetivo es reducir la sobrecarga de hierro, considérese la posibilidad de administrar una dosis inicial diaria de 21 mg/kg.

Si el paciente recibe menos de 7 ml/kg al mes de concentrado de eritrocitos (<2 unidades al mes en el caso de un adulto, aproximadamente) y si el objetivo es mantener la cantidad de hierro en el organismo, considérese la posibilidad de administrar una dosis diaria inicial de 7 mg/kg. Si el paciente ya está recibiendo deferoxamina con resultados satisfactorios, se puede administrar una dosis inicial de Jadenu igual a un tercio de la dosis de deferoxamina como se muestra en las Tablas 1 y 3 (p. ej., un paciente que recibe 40 mg/kg/d de deferoxamina durante 5 días a la semana, o una dosis equivalente, podría pasar a recibir una dosis diaria inicial de 14 mg/kg/d de Jadenu).

Ajuste de la dosis
Se recomienda controlar mensualmente la ferritina sérica y, si es necesario, ajustar cada 3 a 6 meses la dosis de Jadenu en función de las cifras de ferritina sérica. Los reajustes de la dosis se pueden realizar gradualmente a razón de 3,5 a 7 mg/kg por vez y deberán adaptarse a los objetivos terapéuticos y la respuesta de cada paciente (mantenimiento o reducción de la carga de hierro). Si no se logra un control satisfactorio con dosis de 21 mg/kg (p. ej., si las concentraciones séricas de ferritina siguen por encima de los 2500 µg/l y no tienden a disminuir con el tiempo), se pueden administrar dosis de hasta 28 mg/kg. Se desaconseja administrar dosis superiores a 28 mg/kg, pues apenas se tiene experiencia con dosis superiores a ese valor.

Si la concentración sérica de ferritina ha alcanzado el valor deseado (que habitualmente oscila entre 500 y 1000 µg/l), se pensará en la posibilidad de reducir gradualmente la dosis a razón de 3,5-7 mg/kg por vez a fin de mantener la concentración sérica de ferritina dentro del intervalo de valores deseados y reducir al mínimo el riesgo de sobrequelación. Si la concentración de ferritina sérica se mantiene persistentemente por debajo de 500 µg/l, se planteará la posibilidad de interrumpir el tratamiento. Como sucede con otros tratamientos quelantes del hierro, es posible que aumente el riesgo de toxicidad de Jadenu si se administran dosis demasiado altas a pacientes que tienen una carga de hierro baja o concentraciones de ferritina séricas levemente altas

En la Tabla 1 se muestran las dosis recomendadas correspondientes a ambas formulaciones.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Tabla 1 Sobrecarga transfusional de hierro: dosis recomendadas

	Comprimidos recubiertos de Jadenu	Transfusiones	Ferritina sérica
Dosis inicial	**14 mg/kg/d**	**Tras o 20 unidades (aprox. 100 ml/kg) de CE***	**>1000 µg/l**
Dosis iniciales alternativas	**21 mg/kg/d**	**>14 ml/kg al mes de CE* (aprox. >4 unidades al mes para un adulto)**	
	7 mg/kg/d	**<7 ml/kg al mes de CE* (aprox. <2 unidades al mes para un adulto)**	
Para pacientes tratados adecuadamente con deferoxamina**	**Un tercio de la dosis de deferoxamina**		
Escalones de ajuste (cada 3 a 6 meses)	**Aumentar Entre 3,5 y 7 mg/kg/d Hasta 28 mg/kg/d**		**>2500 µg/l**
	Reducir Entre 3,5 y 7 mg/kg/d Cuando se alcanza el objetivo		**Entre 500 y 1000 µg/l**
Dosis máxima	**28 mg/kg/d**		
Considerar la suspensión del tratamiento			**<500 µg/l**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones (TNDT)

Posología

Solamente debe instituirse el tratamiento quelante cuando existan indicios de sobrecarga de hierro (concentración hepática de hierro [CHH] ≥5 mg de hierro por gramo [Fe/g] de peso seco [p.s.] o ferritina sérica que no baja de 800 µg/l). Si no se determina la CHH, se recomienda precaución durante el tratamiento quelante a fin de reducir al mínimo el riesgo de quelación excesiva.

Dosis inicial

La dosis diaria inicial recomendada de Jadenu es de 7 mg/kg de peso corporal.

Ajuste de la dosis

Se recomienda controlar mensualmente la ferritina sérica para determinar la respuesta del paciente al tratamiento y reducir al mínimo el riesgo de sobrequelación. Cada 3 a 6 meses de tratamiento hay que considerar la posibilidad de aumentar la dosis a razón de 3,5 a 7 mg/kg cada vez si la CHH es ≥7 mg Fe/g p.s., o si la ferritina sérica no baja de 2000 µg/l y no tiende a disminuir, siempre que el paciente tolere bien el medicamento. Se desaconsejan las dosis superiores a 14 mg/kg, pues no se tiene experiencia con dichas dosis en los pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones.

Si no se ha determinado la CHH y la ferritina sérica es ≤2000 µg/l, la dosis no debe sobrepasar los 7 mg/kg.

Si se ha aumentado la dosis a >7 mg/kg, se recomienda reducirla a 7 mg/kg o menos cuando la CHH sea <7 mg Fe/g p.s. o la ferritina sérica sea ≤2000 µg/l.

El tratamiento debe suspenderse una vez que se ha alcanzado una concentración satisfactoria de hierro en el organismo (CHH < 3 mg de Fe por g de peso seco o ferritina sérica < 300 µg/l). El tratamiento debe reanudarse cuando la monitorización clínica revele la presencia de una sobrecarga de hierro crónica.

En la Tabla 2 se muestran las dosis recomendadas correspondientes a ambas formulaciones.

Tabla 2 Síndromes TNDT: dosis recomendadas

	Comprimidos recubiertos de Jadenu	Concentración hepática de hierro (CHH)*	Ferritina sérica
Dosis inicial	7 mg/kg/d	≥5 mg Fe/g p.s. o	>800 µg/l
Escalones de ajuste (cada 3 a 6 meses)	Aumentar Entre 3,5 y 7 mg/kg/d	≥7 mg Fe/g p.s. o	>2000 µg/l
	Reducir	<7 mg Fe/g p.s. o	≤2000 µg/l

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

	Comprimidos recubiertos de Jadenu	**Concentración hepática de hierro (CHH)***	**Ferritina sérica**
	Entre 3,5 y 7 mg/kg/d		
Dosis máxima	**14 mg/kg/d**		
	7 mg/kg/d	**Sin determinar y**	**≤2000 µg/l**
Suspensión del tratamiento		**<3 mg Fe/g p.s. o**	**<300 µg/l**
Reanudación		**Si existen signos clínicos de una sobrecarga crónica de hierro**	

***La CHH es el método preferido para la determinación de la sobrecarga de hierro.**

Sobrecarga transfusional de hierro y síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones

En la Tabla 3 a continuación se muestra información sobre la conversión de dosis entre comprimidos dispersables, comprimidos recubiertos y deferoxamina.

Tabla 3 Conversión de dosis

Dosis de deferoxamina**	**Dosis diaria de Jadenu, comprimidos recubiertos**
10 mg/kg	**3,5 mg/kg**
20 mg/kg	**7 mg/kg**
30 mg/kg	**10,5 mg/kg**
40 mg/kg	**14 mg/kg**
50 mg/kg	**17,5 mg/kg**
60 mg/kg	**21 mg/kg**
No procede*	**24,5 mg/kg**
No procede*	**28 mg/kg**

***No recomendada en la información para la prescripción de la deferoxamina.**
****Para pacientes que ya estén recibiendo deferoxamina con resultados satisfactorios.**

Poblaciones especiales

Pacientes con disfunción renal

El tratamiento con Jadenu se administrará con cautela a los pacientes cuyas concentraciones séricas de creatinina sobrepasen el límite superior del intervalo normal de valores para su edad. Deben extremarse las precauciones cuando la depuración de creatinina esté entre 40 y <60 ml/min, sobre todo si existen otros factores de riesgo que puedan afectar a la función renal, como la polimedicación, la deshidratación o las infecciones severas. Las recomendaciones posológicas iniciales para los pacientes con disfunción renal son las mismas que las descritas anteriormente. Se controlará mensualmente la concentración de creatinina sérica de todos los pacientes y, en caso necesario, se puede reducir la dosis diaria en 7 mg/kg

Pacientes con disfunción hepática

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Se ha estudiado el deferasirox en un ensayo clínico con pacientes con disfunción hepática. En los pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la dosis inicial debe reducirse en un 50% aproximadamente. Jadenu no debe administrarse a pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh). Se debe vigilar la función hepática de todos los pacientes antes de instaurar el tratamiento, cada dos semanas durante el primer mes y posteriormente con periodicidad mensual.

Pacientes pediátricos

Las recomendaciones posológicas para los adultos también son válidas para los pacientes pediátricos. Se recomienda controlar mensualmente la ferritina sérica para determinar la respuesta del paciente al tratamiento y reducir al mínimo el riesgo de sobrequelación. A la hora de calcular la dosis es necesario tener en cuenta la evolución del peso de los pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos

Las recomendaciones posológicas para los pacientes geriátricos son idénticas a las descritas anteriormente. En los ensayos clínicos, los ancianos presentaron una mayor frecuencia de reacciones adversas que los pacientes más jóvenes, por lo que es necesaria la observación atenta ante posibles reacciones adversas que requieran un ajuste de la dosis.

Modo de administración

Los comprimidos recubiertos deben ingerirse enteros con un poco de agua. También se pueden triturar y administrar espolvoreando la dosis completa sobre un alimento blando, por ejemplo: un yogur o compota de manzana (puré de manzana) si el paciente no es capaz de ingerirlos enteros. La dosis debe ingerirse de inmediato y por completo; no debe conservarse para tomarla más tarde.

Jadenu debe tomarse una vez al día, de preferencia a la misma hora todos los días, y puede tomarse con el estómago vacío o con una comida ligera.

Nuevas precauciones o advertencias:

Advertencias y precauciones
La decisión de eliminar el hierro acumulado se tomará caso por caso, en función de los beneficios y riesgos clínicos previstos del tratamiento quelante.

Se ha de tener cautela en el tratamiento de los pacientes ancianos debido a la mayor frecuencia de reacciones adversas.

Disfunción renal

En los pacientes tratados con deferasirox se han observado elevaciones no progresivas de la creatinina sérica, en general dentro del intervalo normal de valores. Esto se ha observado tanto en pacientes adultos como pediátricos con sobrecarga de hierro durante el primer año de tratamiento. Un estudio que evaluó la función renal de pacientes participantes en los estudios de registro con un seguimiento de hasta 13

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

años confirmó las características no progresivas de estas observaciones sobre la creatinina sérica.

Se han descrito casos de insuficiencia renal aguda durante el uso comercial de deferasirox. Aunque no se ha podido establecer una relación causal con Jadenu, ha habido casos inusuales de insuficiencia renal aguda que requirió diálisis o con desenlace mortal.

Se recomienda la determinación por duplicado de la creatinina sérica o de la depuración de creatinina antes de iniciar el tratamiento, así como su vigilancia mensual durante él.

Los pacientes con nefropatías preexistentes o los que reciben medicamentos potencialmente depresores de la función renal pueden ser más propensos a padecer complicaciones. Por tanto, la creatinina sérica o la depuración de creatinina se deben supervisar semanalmente durante el primer mes tras el inicio o la modificación del tratamiento (incluido el cambio de formulación) y posteriormente con periodicidad mensual. Se aconseja especial precaución ante una depuración de creatinina entre 40 y <60 ml/min, sobre todo si hay otros factores de riesgo que puedan afectar a la función renal, como la polimedicación, la deshidratación o las infecciones severas.

Se han comunicado trastornos tubulares renales en pacientes tratados con deferasirox. La mayoría de dichos pacientes eran niños o adolescentes con betatalasemia y concentraciones séricas de ferritina <1500 µg/l.

Se puede estudiar la posibilidad de reducir la dosis o de suspender el tratamiento si aparecen valores anómalos en las concentraciones de los marcadores de la función tubular renal o si está indicado desde el punto de vista clínico.

Se deben practicar análisis mensuales de proteinuria.

Hay que procurar que los pacientes que sufran diarrea o vómitos estén bien hidratados.

En el caso de los pacientes adultos, la dosis diaria de Jadenu se puede reducir en 7 mg/kg si se observa un incremento no progresivo de la creatinina sérica superior en más de un 33% respecto al promedio de valores previos al tratamiento en dos consultas sucesivas, cuando dicho incremento no pueda atribuirse a otras causas. En el caso de los pacientes pediátricos se puede reducir la dosis en 7 mg/kg si las concentraciones de creatinina sérica sobrepasan el límite superior normal para la edad en dos consultas sucesivas.

Si se observa un incremento progresivo de la creatinina sérica por encima del límite superior de la normalidad, se interrumpirá el tratamiento con Jadenu. El tratamiento con Jadenu podrá reanudarse en función de las circunstancias clínicas de cada caso.

En la Tabla 4 se resumen las recomendaciones para la monitorización de la función renal.

Tabla 4 Recomendaciones para la monitorización de la función renal

	Creatinina sérica		Depuración de creatinina
Antes de iniciar el	Dos veces (2×)	y/o	Dos veces (2×)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

tratamiento			
Contraindicado	**>2 veces el LSN* para la edad**	**o**	**<40 ml/min**
Monitorización	**Mensual**	**y/o**	**Mensual**
	En los pacientes con enfermedades renales preexistentes o que reciben medicamentos potencialmente depresores de la función renal, dada su mayor propensión potencial a padecer complicaciones en el mes posterior al comienzo o la modificación del tratamiento (incluido el cambio de formulación), la monitorización debe ser:		
	Semanal	**y/o**	**Semanal**
Reducción de la dosis diaria en 7 mg/kg/d (comprimidos recubiertos de Jadenu), si se observan los siguientes parámetros renales en dos visitas consecutivas y no se pueden atribuir a otras causas:			
Pacientes adultos	**>33% por encima del promedio de valores previos al tratamiento (incremento no progresivo)**		
Pacientes pediátricos	**>LSN* para la edad**		
Tras la reducción de la dosis, interrumpir el tratamiento si se presenta:			
Pacientes adultos y pediátricos	**Incremento progresivo de la creatinina sérica por encima del límite superior de la normalidad**		
***LSN: límite superior del intervalo normal de valores.**			

Disfunción hepática

No se recomienda el tratamiento con Jadenu en pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh). Solamente se ha instaurado el tratamiento con deferasirox en pacientes cuyas concentraciones iniciales de transaminasas hepáticas eran hasta 5 veces mayores que el límite superior del intervalo normal de valores. Tales concentraciones de transaminasas no modifican la farmacocinética del deferasirox. El

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

deferasirox se elimina principalmente por glucuronidación y se metaboliza en grado mínimo (en torno al 8%) a través del sistema oxidativo del citocromo P450.

En los ensayos clínicos se han observado casos infrecuentes (0,3%) de elevaciones de las transaminasas más de 10 veces por encima del límite superior del intervalo normal de valores, indicativas de hepatitis. Ha habido comunicaciones de insuficiencia hepática en pacientes tratados con deferasirox desde la comercialización de este medicamento. La mayoría de las notificaciones de insuficiencia hepática corresponden a pacientes con enfermedades concomitantes graves, como cirrosis hepática o insuficiencia multiorgánica; algunos de esos casos tuvieron un desenlace mortal.

Se recomienda supervisar las transaminasas séricas, la bilirrubina y la fosfatasa alcalina antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante el primer mes y posteriormente con periodicidad mensual. Si se observa un incremento persistente y progresivo de las transaminasas séricas no atribuible a otras causas, se debe interrumpir el tratamiento con Jadenu. Una vez que se haya esclarecido la causa de las anomalías en las pruebas de la función hepática o que se hayan normalizado las cifras, puede estudiarse la posibilidad de reanudar con cautela el tratamiento con Jadenu con una dosis inferior y de aumentar después la dosis gradualmente.

Trastornos sanguíneos

Desde la comercialización del medicamento se han recibido comunicaciones (tanto espontáneas como procedentes de ensayos clínicos) de citopenias en pacientes tratados con deferasirox. La mayoría de los pacientes padecían trastornos hematológicos preexistentes que a menudo se asocian a una insuficiencia medular. Se desconoce la relación entre estos episodios y el tratamiento con deferasirox. De conformidad con el tratamiento clínico habitual de tales trastornos hematológicos, deben realizarse hemogramas periódicos. En los pacientes con citopenia sin causa aparente debe plantearse la posibilidad de suspender el tratamiento con Jadenu. Una vez aclarada la causa de la citopenia, se considerará la posibilidad de reanudar el tratamiento Jadenu.

Trastornos digestivos

Puede producirse irritación gastrointestinal durante el tratamiento con Jadenu. Se han descrito casos de úlcera y hemorragia gastroduodenales en pacientes que recibían deferasirox, entre ellos niños y adolescentes. Ha habido informes esporádicos de hemorragias digestivas mortales, especialmente en pacientes ancianos con neoplasias hematológicas avanzadas o trombocitopenia. Se han observado úlceras múltiples en algunos pacientes. Los médicos y los pacientes deben permanecer atentos a los signos y síntomas de ulceración y hemorragia digestiva durante el tratamiento con Jadenu, ya que debe emprenderse rápidamente un estudio y un tratamiento específico cuando se sospeche un evento adverso digestivo de carácter grave. Se han descrito úlceras complicadas con perforación del tubo digestivo (algunas con desenlace mortal).

Se recomienda precaución si además de Jadenu el paciente toma medicamentos ulcerógenos —como los AINE, los corticoesteroides o los bisfosfonatos orales— o anticoagulantes o si sus cifras de plaquetas son inferiores a 50 × 10^9/l.

Reacciones de hipersensibilidad

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Se han dado casos esporádicos de reacciones graves de hipersensibilidad (como anafilaxia y angioedema) en pacientes tratados con deferasirox, casi siempre durante el primer mes de tratamiento. Ante una reacción de carácter severo, se interrumpirá la administración de Jadenu y se acometerán las intervenciones médicas apropiadas. Debido al riesgo de choque anafiláctico, no se debe reinstaurar el tratamiento con Jadenu en pacientes que hayan presentado anteriormente reacciones de hipersensibilidad al deferasirox.

Trastornos cutáneos

Se han notificado reacciones adversas cutáneas severas, como el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica y la reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden suponer riesgo vital o desenlace mortal. Se debe advertir a los pacientes sobre los signos y síntomas de las reacciones cutáneas severas, y se deben vigilar estrechamente. Si se sospecha la presencia de reacciones adversas cutáneas severas, se debe suspender de forma inmediata y definitiva el tratamiento con Jadenu.

Durante el tratamiento con Jadenu se han descrito casos inusuales de eritema multiforme.

También es posible que aparezcan erupciones cutáneas. Si las erupciones son de intensidad leve o moderada, se podrá continuar con el tratamiento sin ajustar la dosis de Jadenu, ya que suelen desaparecer de forma espontánea. Si las erupciones son más severas y obligan a interrumpir el tratamiento, se puede reanudar la administración de Jadenu después de que hayan remitido, pero con una dosis inferior, para luego aumentarla de forma gradual.

Visión y audición

Se han comunicado trastornos auditivos (hipoacusia) y oculares (opacidad del cristalino) en los tratamientos con deferasirox. Se recomienda realizar pruebas auditivas y oftalmológicas (incluida la oftalmoscopia) antes del inicio del tratamiento con Jadenu y, luego, a intervalos periódicos (cada 12 meses). Si se observan anomalías, puede ser necesario reducir la dosis o suspender la administración.

Otras consideraciones

Como sucede con otros tratamientos quelantes del hierro, es posible que aumente el riesgo de toxicidad de Jadenu si se administran dosis desmesuradamente altas a pacientes que tienen una carga de hierro baja o cuyas concentraciones séricas de ferritina solo están ligeramente elevadas. Se recomienda el control mensual de la ferritina sérica para evaluar la respuesta terapéutica del paciente y evitar la sobrequelación. En los períodos de tratamiento con dosis altas y cuando las concentraciones de ferritina sérica se aproximen a las cifras deseadas, se recomienda una monitorización más estrecha de dichas concentraciones y de las funciones renal y hepática. Se puede pensar en la posibilidad de reducir la dosis para evitar la sobrequelación

El deferasirox no se ha asociado a un retraso del crecimiento de los niños que fueron objeto de un seguimiento de hasta 5 años de duración en los ensayos clínicos realizados con la formulación de comprimidos dispersables. De todos modos, como medida de precaución general, se puede vigilar a intervalos periódicos (cada 12 meses) el peso corporal y el aumento de estatura de los pacientes pediátricos.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Conducción y uso de máquinas

No se han estudiado los efectos de Jadenu sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Los pacientes que sufran mareos (efecto adverso infrecuente) deben tener prudencia cuando conduzcan o manejen maquinaria.

Nuevas interacciones:

Interacciones

Sustancias que pueden disminuir la exposición general a Jadenu

En un estudio con voluntarios sanos, la coadministración de deferasirox (dosis únicas de 30 mg/kg, formulación en comprimidos dispersables) y de rifampicina (dosis repetidas de 600 mg/d), un inductor potente de la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT), redujo la exposición al deferasirox en un 44% (IC del 90%: 37% al 51%). Por consiguiente, la coadministración de Jadenu con inductores potentes de la UGT (p. ej., rifampicina, fenitoína, fenobarbital, ritonavir) puede menoscabar la eficacia de Jadenu. Cuando se coadministre Jadenu y un inductor potente de la UGT, se debe pensar en aumentar la dosis de Jadenu según la respuesta clínica al tratamiento.

Interacción con los alimentos

La $C_{máx}$ del deferasirox en comprimidos recubiertos aumentó moderadamente (en un 29%) cuando el medicamento se tomó con una comida hiperlipídica. Jadenu se puede tomar en ayunas o con una comida ligera.

Interacción con el midazolam y otras sustancias metabolizadas por el CYP3A4

En un estudio con voluntarios sanos, la coadministración de deferasirox (en comprimidos dispersables) y midazolam (sustrato del CYP3A4) redujo la exposición al midazolam en un 17% (IC del 90%: 8% al 26%), efecto que puede ser más pronunciado en la práctica clínica. En consecuencia, dada la posible disminución de la eficacia, debe tenerse precaución cuando el deferasirox se administre con sustancias metabolizadas por el CYP3A4 (p. ej., ciclosporina, simvastatina, anticonceptivos hormonales).

Interacción con la repaglinida y otras sustancias metabolizadas por el CYP2C8

En un estudio con voluntarios sanos, la coadministración de deferasirox (dosis repetidas de 30 mg/kg/d, formulación en comprimidos dispersables) y repaglinida (sustrato del CYP2C8, en dosis únicas de 0,5 mg), aumentó el AUC y la $C_{máx}$ de la repaglinida en un 131% (IC del 90%: 103% al 164%) y en un 62% (IC del 90%: 42% al 84%), respectivamente. Cuando se coadministre deferasirox y repaglinida, se debe vigilar cuidadosamente la glucemia. No se descarta que puedan producirse interacciones entre el deferasirox y otros sustratos del CYP2C8, como el paclitaxel.

Interacción con la teofilina y otras sustancias metabolizadas por el CYP1A2

En un estudio con voluntarios sanos, la coadministración de deferasirox (dosis repetidas de 30 mg/kg/d, formulación en comprimidos dispersables) y teofilina (sustrato del CYP1A2, en dosis únicas de 120 mg), aumentó el AUC de la teofilina en un 84% (IC del 90%: 73% al 95%). La $C_{máx}$ tras dosis únicas no varió, pero cabe esperar que la $C_{máx}$ de la teofilina aumente con la administración crónica. Cuando se coadministre deferasirox y teofilina, se debe considerar la posibilidad de supervisar la concentración

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

y quizás de reducir la dosis de teofilina. Pueden producirse interacciones entre el deferasirox y otros sustratos del CYP1A2.

Interacción con busulfán

Según informes publicados en la literatura específica, la administración concomitante de deferasirox y busulfán provocó un aumento de la exposición al busulfán (AUC). El aumento del AUC osciló entre el 40% y el 150%. Sigue sin estar claro el mecanismo de interacción. Se recomienda precaución al combinar el deferasirox con busulfán y se deben vigilar las concentraciones plasmáticas de busulfán en el paciente.

Información adicional

No se han observado interacciones entre el deferasirox y la digoxina en los voluntarios sanos.
No se ha estudiado formalmente la coadministración de deferasirox con vitamina C. La vitamina C, en dosis de hasta 200 mg diarios, no se ha asociado a efectos adversos.

No se ha establecido la seguridad de deferasirox en combinación con otros quelantes de hierro.

No se ha estudiado formalmente la coadministración de deferasirox con antiácidos que contienen aluminio. Aunque el deferasirox tenga una menor afinidad por el aluminio que por el hierro, los comprimidos de deferasirox no deben tomarse con preparados antiácidos que contengan aluminio.

La coadministración de deferasirox con fármacos de conocido potencial ulcerógeno —como los AINE, los corticoesteroides y los bisfosfonatos orales— y con anticoagulantes puede aumentar el riesgo de irritación gastrointestinal.

Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear

Embarazo

Resumen de los riesgos
No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos al deferasirox. Los estudios en animales han revelado cierta toxicidad para la función reproductora cuando se administraron dosis tóxicas para la progenitora. Se desconoce el riesgo para el ser humano.

Como medida de precaución, se desaconseja administrar Jadenu durante el embarazo, salvo que sea estrictamente necesario.

Datos

Datos en animales

El potencial de toxicidad para la función reproductora se evaluó en ratas y conejos.
Esos estudios revelaron que el deferasirox no era teratógeno, pero causó una mayor frecuencia de anomalías óseas y de crías mortinatas en las ratas que recibieron dosis elevadas, que resultaron extremadamente tóxicas para la progenitora sin sobrecarga de hierro.

No se observaron otros efectos sobre la fecundidad ni la reproducción.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Lactancia

Resumen de los riesgos

Se ignora si el deferasirox pasa a la leche humana.

Los estudios con animales revelan que el deferasirox pasa rápidamente y en gran cantidad a la leche materna. No se han apreciado efectos en las crías cuando se administraron dosis que no resultaron tóxicas para las progenitoras. Se desaconseja la lactancia durante el tratamiento con Jadenu.

Mujeres y varones con capacidad de procrear

Anticoncepción

Se debe tener cautela a la hora de administrar deferasirox combinado con anticonceptivos hormonales que se metabolicen a través del CYP3A4, ya que puede verse reducida la eficacia de los anticonceptivos.

Infertilidad

El deferasirox no afectó a la fecundidad ni a la reproducción en los estudios con ratas, ni siquiera cuando se administraron dosis tóxicas.

Sobredosis

Los voluntarios sanos también han tolerado bien dosis únicas de hasta 40 mg/kg de la formulación en comprimidos dispersables de deferasirox (que equivalen a una dosis de 28 mg/kg de Jadenu).

Las señales iniciales de la sobredosis aguda son efectos digestivos, como el dolor abdominal, la diarrea, las náuseas y los vómitos. Se han descrito trastornos hepáticos y renales, incluidos casos de elevación de enzimas hepáticas y de la creatinina, que se resuelven al retirar el tratamiento. La administración por error de una dosis única de 90 mg/kg provocó un síndrome de Fanconi que se resolvió con tratamiento.

No hay antídoto específico para el deferasirox. Pueden estar indicados los procedimientos habituales de tratamiento de la sobredosis (p. ej., la inducción del vómito o el lavado gástrico) y el tratamiento sintomático que resulten adecuados desde el punto de vista médico

3.1.9.15. EXJADE®COMPRIMIDOS DISPERSABLES 125 MG
EXJADE ® COMPRIMIDOS DISPERSABLES 250 MG
EXJADE ® COMPRIMIDOS DISPERSABLES 500 MG

Expediente : 19964303 / 19964304 / 19964305
Radicado : 20191190375 / 20191190384 / 20191190386
Fecha : 27/09/2019
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

- Cada tableta dispersable contiene 125 mg de Deferasirox
- Cada tableta dispersable contiene 250 mg de Deferasirox
- Cada tableta dispersable contiene 500 mg de Deferasirox

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Forma farmacéutica: Tableta dispersable

Indicaciones:
Exjade® está indicado para el tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro debida a transfusiones sanguíneas (hemosiderosis transfusional) en pacientes adultos y pediátricos (a partir de los dos años de edad). Exjade® también está indicado para el tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro en pacientes de por lo menos 10 años de edad que padecen síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones.

Contraindicaciones:
- Depuración de creatinina < 40 ml/min o creatinina sérica más del doble (> 2) del límite superior del intervalo normal de valores apropiados para la edad.
- Pacientes con síndromes mielodisplásicos de alto riesgo y pacientes con otras neoplasias malignas hemáticas y no hemáticas que no cabe esperar que se beneficien de la terapia quelante debido a la rápida progresión de la enfermedad que los aqueja.
- Pacientes con recuento plaquetario < 50x 10^9/l.
- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:
La decisión de eliminar el hierro acumulado se tomará caso por caso, en función de los beneficios y riesgos clínicos previstos del tratamiento quelante.

Se ha de tener cautela en el tratamiento de los pacientes ancianos debido a la mayor frecuencia de reacciones adversas.

Disfunción renal

En los pacientes tratados con exjade se han observado elevaciones no progresivas de la creatinina sérica, en general dentro del intervalo normal de valores. Esto se ha observado tanto en pacientes adultos como pediátricos con sobrecarga de hierro durante el primer año de tratamiento. Un estudio que evaluó la función renal de pacientes participantes en los estudios de registro con un seguimiento de hasta 13 años confirmó las características no progresivas de estas observaciones sobre la creatinina sérica.

Se han descrito casos de insuficiencia renal aguda durante el uso comercial de Exjade. Aunque no se ha podido establecer una relación causal con exjade, ha habido casos inusuales de insuficiencia renal aguda que requirió diálisis o con desenlace mortal.

Se recomienda la determinación por duplicado de la creatinina sérica o la depuración de creatinina antes de iniciar el tratamiento, así como su vigilancia mensual durante el mismo.
Los pacientes con nefropatías preexistentes o los que reciben medicamentos potencialmente depresores de la función renal pueden ser más propensos a padecer complicaciones. Por tanto, la creatinina sérica o la depuración de creatinina se deben supervisar semanalmente durante el primer mes tras el inicio o la modificación del tratamiento (incluido el cambio de formulación) y posteriormente con periodicidad mensual. Se aconseja especial precaución ante una depuración de creatinina entre 40 ml/min y < 60 ml/min, sobre todo si hay otros factores de riesgo que puedan afectar a la función renal, como la polimedicación, la deshidratación o las infecciones severas.

Se han comunicado tubulopatías renales en pacientes tratados con exjade. La mayoría de dichos pacientes eran niños o adolescentes con betatalasemia y concentraciones séricas de ferritina < 1500 µg/l.

Se deben practicar análisis mensuales de proteinuria.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Se ha de procurar que los pacientes que sufran diarrea o vómitos estén bien hidratados.

En el caso de los pacientes adultos, la dosis diaria de exjade se puede reducir en 10 mg/kg si se observa un incremento no progresivo de la creatinina sérica superior en más de un 33% respecto al promedio de valores previos al tratamiento en dos consultas sucesivas, cuando dicho incremento no pueda atribuirse a otras causas. En el caso de los pacientes pediátricos se puede reducir la dosis en 10 mg/kg si las concentraciones de creatinina sérica sobrepasan el límite superior normal para la edad en dos consultas sucesivas.

Si se observa un incremento progresivo de la creatinina sérica por encima del límite superior de la normalidad, se interrumpirá la administración de exjade. El tratamiento con exjade puede reanudarse según las circunstancias clínicas de cada paciente. Las recomendaciones para la monitorización de la función renal se resumen en la tabla 4.

Tabla 4 recomendaciones para la monitorización de la función renal
Creatinina sérica depuración de creatinina
Antes de iniciar el tratamiento dos veces (2x) y/o dos veces (2x)
Contraindicado > 2 veces el LSN* para la edad o < 40 ml/min
Monitorización mensual y/o mensual
En los pacientes con nefropatías preexistentes o los que reciben medicamentos potencialmente depresores de la función renal, que pueden ser más propensos a padecer complicaciones durante el primer mes tras el inicio o con la modificación del tratamiento (incluido el cambio de formulación), la monitorización debe ser: Semanaly/o semanal

Reducción de la dosis diaria en 10 mg/kg/día (comprimidos dispersables de exjade) y en 7 mg/kg/día (comprimidos recubiertos de jadenu), respectivamente, si se observan los siguientes parámetros renales en dos visitas consecutivas y no se pueden atribuir a otras causas:

Pacientes adultos >33% por encima del promedio de valores previos al tratamiento (incremento no progresivo)

Pacientes pediátricos > LSN* para la edad
Tras la reducción de la dosis, interrumpir el tratamiento si se presenta:
Pacientes adultos y pediátricos incremento progresivo de la creatinina sérica por encima del límite superior de la normalidad
*lsn: límite superior del intervalo normal de valores

Disfunción hepática
No se recomienda la administración de exjade a los pacientes con disfunción hepática severa (clase C de CHILD-PUGH). Solamente se ha instaurado el tratamiento con exjade en pacientes cuyas concentraciones iniciales de transaminasas hepáticas eran hasta 5 veces mayores que el límite superior del intervalo normal de valores. Tales concentraciones de transaminasas no modifican la farmacocinética del deferasirox. El deferasirox se elimina principalmente por glucuronidación y se metaboliza en grado mínimo (en torno al 8%) a través del sistema oxidativo del citocromo P450.

En los ensayos clínicos se han observado casos infrecuentes (0,3%) de elevaciones de las transaminasas más de 10 veces por encima del límite superior del intervalo normal de valores, indicativas de hepatitis. Ha habido casos de insuficiencia hepática en pacientes tratados con exjade tras la aprobación del medicamento. La mayoría de las notificaciones de insuficiencia hepática corresponden a pacientes con enfermedades concomitantes graves, como cirrosis hepática o insuficiencia multiorgánica; algunos de esos casos tuvieron un desenlace mortal. Se recomienda supervisar las transaminasas séricas, la bilirrubina y la

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

fosfatasa alcalina antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante el primer mes y posteriormente con periodicidad mensual. Si se observa un incremento persistente y progresivo de las transaminasas séricas no atribuible a otras causas, se debe interrumpir el tratamiento con exjade. Una vez que se haya esclarecido la causa de las anomalías en las pruebas de la función hepática o que se hayan normalizado las cifras, puede plantearse reanudar con cautela el tratamiento con Exjade a una dosis inferior y aumentar después la dosis de forma gradual.

Trastornos sanguíneos

Tras la aprobación de Exjade ha habido notificaciones (tanto espontáneas como procedentes de ensayos clínicos) de citopenias en pacientes tratados con este medicamento. La mayoría de los pacientes padecían trastornos hemáticos preexistentes que a menudo se asocian a una insuficiencia medular. Se desconoce la relación exacta entre estos episodios y el tratamiento con Exjade. De conformidad con el tratamiento clínico habitual de tales trastornos hemáticos, deben realizarse hemogramas periódicos. Se planteará la suspensión del tratamiento con exjade si el paciente presenta citopenias de filiación incierta; en cuanto se determine la causa de la citopenia, se puede considerar la posibilidad de reanudarlo.

Trastornos digestivos

Puede producirse irritación gastrointestinal durante el tratamiento con exjade. Se han descrito casos de úlceras y hemorragias gastroduodenales en pacientes que recibían exjade, entre ellos niños y adolescentes. Ha habido informes esporádicos de hemorragias digestivas mortales, especialmente en pacientes ancianos con neoplasias hemáticas avanzadas o trombocitopenia. Se han observado úlceras múltiples en algunos pacientes. Los médicos y los pacientes deben permanecer atentos a los signos y síntomas de ulceración y hemorragia digestiva durante el tratamiento con exjade, ya que debe emprenderse rápidamente un estudio y un tratamiento específico cuando se sospeche un evento adverso digestivo de carácter grave. Se han descrito úlceras complicadas con perforación del tubo digestivo (algunas con desenlace mortal).

Se recomienda precaución si además de exjade el paciente toma fármacos ulcerógenos - como los AINE, los corticoesteroides o los bisfosfonatos orales o anticoagulantes contraindicado si sus cifras de plaquetas son inferiores a 50×10^9/l.
Reacciones de hipersensibilidad

Se han dado casos esporádicos de reacciones graves de hipersensibilidad (como anafilaxia y angioedema) en pacientes tratados con exjade, casi siempre durante el primer mes de tratamiento. Ante una reacción de carácter severo, se interrumpirá la administración de exjade y se acometerán las intervenciones médicas apropiadas. Debido al riesgo de choque anafiláctico, no se debe reinstaurar el tratamiento con exjade en pacientes que hayan presentado anteriormente reacciones de hipersensibilidad al deferasirox.

Trastornos cutáneos

Se han notificado reacciones adversas cutáneas severas, como el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica y la reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (dress), que pueden ser potencialmente mortales o mortales. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de las reacciones cutáneas severas, quienes deberán ser objeto de un seguimiento riguroso. Si se sospecha la presencia de reacciones adversas cutáneas severas, se debe suspender de forma inmediata y definitiva el tratamiento con exjade.

Durante el tratamiento con exjade se han descrito casos inusuales de eritema multiforme.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

También es posible que aparezcan exantemas. Si los exantemas son de intensidad leve o moderada, se podrá continuar con el tratamiento sin ajustar la dosis de exjade, ya que suelen desaparecer de forma espontánea. En el caso de que sean más severos y obliguen a interrumpir el tratamiento, se puede reanudar la administración de exjade una vez que hayan cedido, pero a una dosis inferior, para luego aumentarla de forma gradual.

Visión y audición

Se han comunicado trastornos auditivos (hipoacusia) y oculares (opacidad del cristalino) en los tratamientos con Exjade. Se recomienda realizar pruebas auditivas y oftalmológicas (incluida la oftalmoscopia) antes del inicio del tratamiento con exjade y, luego, a intervalos periódicos (cada 12 meses). Si se observan anomalías, puede ser necesario reducir la dosis o suspender la administración.

Otras consideraciones

Como sucede con otros tratamientos quelantes de hierro, es posible que aumente el riesgo de toxicidad de exjade si se administran dosis desmesuradamente altas a pacientes que tienen una carga de hierro baja o cuyas concentraciones séricas de ferritina solo están ligeramente elevadas.

Exjade no se ha asociado con un retraso del crecimiento de los niños que fueron objeto de seguimiento durante períodos de hasta 5 años en los ensayos clínicos. De todos modos, como medida de precaución general, se puede vigilar a intervalos periódicos (cada 12 meses) el peso corporal y el aumento de estatura de los pacientes pediátricos.

Los comprimidos dispersables contienen lactosa (1,1 mg de lactosa por cada miligramo de deferasirox). Por lo tanto, no se recomienda la administración de este medicamento a pacientes con trastornos hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia severa de lactasa o absorción deficiente de glucosa o galactosa.

Conducción y uso de máquinas

No se han estudiado los efectos de exjade sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Los pacientes que sufran mareos (efecto adverso infrecuente) deben tener prudencia cuando conduzcan o manejen maquinaria.

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas

Los estudios con animales revelan que el deferasirox no es teratógeno para las ratas ni los conejos, pero causó una mayor frecuencia de anomalías óseas y de crías mortinatas en las ratas que recibieron dosis elevadas, que resultaron extremadamente tóxicas para la progenitora sin sobrecarga de hierro. El deferasirox no produjo otros efectos sobre la fecundidad ni la reproducción. Se desconoce el riesgo para el ser humano.

Se debe tener cautela a la hora de administrar deferasirox asociado con anticonceptivos hormonales que se metabolicen a través del CYP3A4, ya que puede verse reducida la eficacia de los anticonceptivos.

Fecundidad
El deferasirox no afectó a la fecundidad ni a la reproducción en los estudios con ratas, ni siquiera cuando se administraron dosis tóxicas.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Embarazo
No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos al deferasirox. Los estudios en animales han revelado cierta toxicidad para la función reproductora cuando se administraron dosis tóxicas para la progenitora. Se desconoce el riesgo para el ser humano.

Como medida de precaución, se recomienda no administrar exjade durante el embarazo, salvo en caso estrictamente necesario.

Lactancia
Los estudios con animales revelan que el deferasirox pasa rápidamente y en gran cantidad a la leche materna. No se han apreciado efectos en las crías cuando se administraron dosis que no resultaron tóxicas para las progenitoras. Se ignora si el deferasirox pasa a la leche humana, pero en todo caso se desaconseja la administración de exjade durante la lactancia.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión NPI 2019-PSB/GLC-1065-s del 24 de julio de 2019
- Información para Prescribir Versión NPI 2019-PSB/GLC-1065-s del 24 de julio de 2019
- Declaración sucinta Versión NSS 2019-PSB/GLC-1065-s v4.0 del 24 de julio de 2019

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto Versión NPI 2019-PSB/GLC-1065-s del 24 de julio de 2019**
- **Información para Prescribir Versión NPI 2019-PSB/GLC-1065-s del 24 de julio de 2019**
- **Declaración sucinta Versión NSS 2019-PSB/GLC-1065-s v4.0 del 24 de julio de 2019**

Nueva dosificación:

Posología y administración

Sobrecarga transfusional de hierro

Posología

Se recomienda iniciar el tratamiento con Exjade después de la transfusión de unas 20 unidades de concentrado de eritrocitos (unos 100 ml/kg) o cuando la monitorización clínica indique la presencia de una sobrecarga crónica de hierro (p. ej., ferritina sérica >1000 µg/l). Las dosis (en miligramos por kilogramo de peso corporal) deben calcularse y redondearse al tamaño más próximo de comprimido entero.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Los objetivos de la terapia quelante del hierro son la eliminación de la cantidad de hierro administrado en las transfusiones y, si procede, la reducción de la carga de hierro existente. La decisión de eliminar el hierro acumulado se tomará caso por caso, en función de los beneficios y los riesgos clínicos previsibles del tratamiento quelante.
Si el paciente viene recibiendo tratamiento quelante con Jadenu y pasa a tomar Exjade, la dosis de Exjade deberá ser un 40% superior a la de Jadenu, redondeada al tamaño más próximo de comprimido dispersable entero.

Dosis inicial

La dosis diaria inicial recomendada de Exjade es de 20 mg/kg de peso corporal.

Si el paciente recibe más de 14 ml/kg de concentrado de eritrocitos al mes (>4 unidades al mes en el caso de un adulto, aproximadamente) y si el objetivo es reducir la sobrecarga de hierro, considérese la posibilidad de administrar una dosis inicial diaria de 30 mg/kg.

Si el paciente recibe menos de 7 ml/kg al mes de concentrado de eritrocitos (<2 unidades al mes en el caso de un adulto, aproximadamente) y si el objetivo es mantener la cantidad de hierro en el organismo, considérese la posibilidad de administrar una dosis diaria inicial de 10 mg/kg.

Si el paciente ya está recibiendo deferoxamina con resultados satisfactorios, se puede administrar una dosis inicial de Exjade igual a la mitad de la dosis de deferoxamina como se muestra en las Tablas 1 y 3 (p. ej., un paciente que recibe 40 mg/kg/d de deferoxamina durante 5 días a la semana, o una dosis equivalente, podría pasar a recibir una dosis diaria inicial de 20 mg/kg/d de Exjade).

Ajuste de la dosis

Se recomienda controlar mensualmente la ferritina sérica y, si es necesario, ajustar cada 3 a 6 meses la dosis de Exjade en función de las cifras de ferritina sérica. Los reajustes de la dosis se pueden realizar gradualmente a razón de 5 a 10 mg/kg por vez y deberán adaptarse a los objetivos terapéuticos y la respuesta de cada paciente (mantenimiento o reducción de la carga de hierro). Si no se logra un control satisfactorio con dosis de 30 mg/kg (p. ej., si las concentraciones séricas de ferritina siguen por encima de los 2500 µg/l y no tienden a disminuir con el tiempo), se pueden administrar dosis de hasta 40 mg/kg. Se desaconseja administrar dosis superiores a los 40 mg/kg, pues apenas se tiene experiencia con dosis superiores a ese valor.

Si la concentración sérica de ferritina ha alcanzado el valor deseado (que habitualmente oscila entre 500 y 1000 µg/l), se pensará en la posibilidad de reducir gradualmente la dosis a razón de 5-10 mg/kg por vez a fin de mantener la concentración sérica de ferritina dentro del intervalo de valores deseados y reducir al mínimo el riesgo de sobrequelación. Si la concentración de ferritina sérica se mantiene persistentemente por debajo de 500 µg/l, se planteará la posibilidad de interrumpir el tratamiento. Como sucede con otros tratamientos quelantes del hierro, es posible que aumente el riesgo de toxicidad de Exjade si se administran dosis demasiado altas a pacientes que tienen una carga de hierro baja o concentraciones de ferritina séricas levemente altas.

En la Tabla 1 se muestran las dosis recomendadas correspondientes a ambas formulaciones.

Tabla 1 Sobrecarga transfusional de hierro: dosis recomendadas

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

	Comprimidos dispersables de Exjade	Comprimidos recubiertos de Jadenu	Transfusiones	Ferritina sérica
Dosis inicial	**20 mg/kg/d**	**14 mg/kg/d**	**Tras 20 unidades (aprox. 100 ml/kg) de CE***	**o >1000 µg/l**
Dosis iniciales alternativas	**30 mg/kg/d**	**21 mg/kg/d**	**>14 ml/kg al mes de CE* (aprox. >4 unidades al mes para un adulto)**	
	10 mg/kg/d	**7 mg/kg/d**	**<7 ml/kg al mes de CE* (aprox. <2 unidades al mes para un adulto)**	
Para pacientes tratados adecuadamente con deferoxamina**	**La mitad de la dosis de deferoxamina**	**Un tercio de la dosis de deferoxamina**		
Escalones de ajuste (cada 3 a 6 meses)	**Aumentar**			**>2500 µg/l**
	Entre 5 y 10 mg/kg/d Hasta 40 mg/kg/d	**Entre 3,5 y 7 mg/kg/d Hasta 28 mg/kg/d**		
	Reducir			
	Entre 5 y 10 mg/kg/d	**Entre 3,5 y 7 mg/kg/d**		
	Cuando se alcanza el objetivo			**Entre 500 y 1000 µg/l**
Dosis máxima	**40 mg/kg/d**	**28 mg/kg/d**		

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

	Comprimidos dispersables de Exjade	Comprimidos recubiertos de Jadenu	Transfusiones	Ferritina sérica
Considerar la suspensión del tratamiento				<500 µg/l

*Concentrado de eritrocitos.
**En la Tabla 3 se explica más detalladamente la conversión de dosis.

Síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones (TNDT)

Posología

Solamente debe instituirse el tratamiento quelante cuando existan indicios de sobrecarga de hierro (concentración hepática de hierro [CHH] ≥5 mg de hierro por gramo [Fe/g] de peso seco [p.s.] o ferritina sérica que no baja de 800 µg/l). Si no se determina la CHH, se recomienda precaución durante el tratamiento quelante a fin de reducir al mínimo el riesgo de quelación excesiva.

Si el paciente viene recibiendo tratamiento quelante con Jadenu y pasa a tomar Exjade, la dosis de Exjade deberá ser un 40% superior a la de Jadenu, redondeada al tamaño más próximo de comprimido dispersable entero.

Dosis inicial

La dosis diaria inicial recomendada de Exjade es de 10 mg/kg de peso corporal.

Ajuste de la dosis

Se recomienda controlar mensualmente la ferritina sérica para determinar la respuesta del paciente al tratamiento y reducir al mínimo el riesgo de sobrequelación. Cada 3 a 6 meses de tratamiento hay que considerar la posibilidad de aumentar la dosis a razón de 5 a 10 mg/kg cada vez si la CHH es ≥7 mg Fe/g p.s., o si la ferritina sérica no baja de 2000 µg/l y no tiende a disminuir, siempre que el paciente tolere bien el medicamento. Se desaconsejan las dosis superiores a 20 mg/kg, pues no se tiene experiencia con dichas dosis en los pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones.

Si no se ha determinado la CHH y la ferritina sérica es ≤2000 µg/l, la dosis no debe sobrepasar los 10 mg/kg.

Si se ha aumentado la dosis a >10 mg/kg, se recomienda reducirla a 10 mg/kg o menos cuando la CHH sea <7 mg Fe/g p.s. o la ferritina sérica sea ≤2000 µg/l.

El tratamiento debe suspenderse una vez que se ha alcanzado una concentración satisfactoria de hierro en el organismo (CHH < 3 mg de Fe por g de peso seco o ferritina sérica < 300 µg/l). El tratamiento debe reanudarse cuando la monitorización clínica revele la presencia de una sobrecarga de hierro crónica.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

En la Tabla 2 se muestran las dosis recomendadas correspondientes a ambas formulaciones.

Tabla 2 Síndromes TNDT: dosis recomendadas

	Comprimidos dispersables de Exjade	Comprimidos recubiertos de Jadenu	Concentración hepática de hierro (CHH)*		Ferritina sérica
Dosis inicial	10 mg/kg/d	7 mg/kg/d	≥5 mg Fe/g p.s.	o	>800 µg/l
Escalones de ajuste (cada 3 a 6 meses)	Aumentar Entre 5 y 10 mg/kg/d	Entre 3,5 y 7 mg/kg/d	≥7 mg Fe/g p.s.	o	>2000 µg/l
	Reducir Entre 5 y 10 mg/kg/d	Entre 3,5 y 7 mg/kg/d	<7 mg Fe/g p.s.	o	≤2000 µg/l
Dosis máxima	20 mg/kg/d	14 mg/kg/d			
	10 mg/kg/d	7 mg/kg/d	Sin determinar	y	≤2000 µg/l
Suspensión del tratamiento			<3 mg Fe/g p.s.	o	<300 µg/l
Reanudación			Si existen signos clínicos de una sobrecarga crónica de hierro		

***La CHH es el método preferido para la determinación de la sobrecarga de hierro.**

Sobrecarga transfusional de hierro y síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones

En la Tabla 3 a continuación se muestra información sobre la conversión de dosis entre comprimidos dispersables, comprimidos recubiertos y deferoxamina.

Tabla 3 Conversión de dosis

Dosis de deferoxamina**	Dosis diaria de Exjade, comprimidos dispersables	Dosis diaria de Jadenu, comprimidos recubiertos
10 mg/kg	5 mg/kg	3,5 mg/kg
20 mg/kg	10 mg/kg	7 mg/kg
30 mg/kg	15 mg/kg	10,5 mg/kg
40 mg/kg	20 mg/kg	14 mg/kg
50 mg/kg	25 mg/kg	17,5 mg/kg
60 mg/kg	30 mg/kg	21 mg/kg
No procede*	35 mg/kg	24,5 mg/kg
No procede*	40 mg/kg	28 mg/kg

***No recomendada en la información para la prescripción de la deferoxamina.**
****Para pacientes que ya estén recibiendo deferoxamina con resultados satisfactorios.**

Poblaciones especiales

Pacientes con disfunción renal

El tratamiento con Exjade se administrará con cautela a los pacientes cuyas concentraciones séricas de creatinina sobrepasen el límite superior del intervalo normal de valores para su edad. Deben extremarse las precauciones cuando la

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

depuración de creatinina esté entre 40 y <60 ml/min, sobre todo si existen otros factores de riesgo que puedan afectar a la función renal, como la polimedicación, la deshidratación o las infecciones severas. Las recomendaciones posológicas iniciales para los pacientes con disfunción renal son las mismas que las descritas anteriormente. Se controlará mensualmente la concentración de creatinina sérica de todos los pacientes y, en caso necesario, se puede reducir la dosis diaria en 10 mg/kg.

Pacientes con disfunción hepática

Se ha estudiado Exjade en un ensayo clínico con pacientes con disfunción hepática. En los pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la dosis inicial debe reducirse en un 50% aproximadamente. Exjade no debe administrarse a pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh). Se debe vigilar la función hepática de todos los pacientes antes de instaurar el tratamiento, cada dos semanas durante el primer mes y posteriormente con periodicidad mensual.

Pacientes pediátricos

Las recomendaciones posológicas para los adultos también son válidas para los pacientes pediátricos. Se recomienda controlar mensualmente la ferritina sérica para determinar la respuesta del paciente al tratamiento y reducir al mínimo el riesgo de sobrequelación. A la hora de calcular la dosis es necesario tener en cuenta la evolución del peso de los pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos

Las recomendaciones posológicas para los pacientes geriátricos son idénticas a las descritas anteriormente. En los ensayos clínicos, los ancianos presentaron una mayor frecuencia de reacciones adversas que los pacientes más jóvenes, por lo que es necesaria la observación atenta ante posibles reacciones adversas que requieran un ajuste de la dosis.

Modo de administración

Exjade se debe tomar una vez al día, con el estómago vacío, al menos 30 minutos antes de comer, de preferencia a la misma hora todos los días. Los comprimidos se disgregan removiéndolos en un vaso de agua o de jugo de manzana o de naranja (entre 100 y 200 ml) hasta obtener una suspensión fina. Una vez bebida la suspensión, se debe enjuagar el vaso con un pequeño volumen de agua o de jugo para suspender y beber los restos de medicamento que hubiesen quedado. Los comprimidos no se deben masticar ni tragar enteros. No se recomienda disgregar los comprimidos en bebidas gaseosas, por la formación de espuma, ni en leche, por la lentitud de la disgregación.

Nuevas contraindicaciones:

Contraindicaciones

Depuración de creatinina <40 ml/min o creatinina sérica de más del doble (>2) del límite superior del intervalo normal de valores apropiados para la edad.

Pacientes con síndromes mielodisplásicos de alto riesgo y pacientes con otras neoplasias malignas hematológicas y no hematológicas para los que no cabe esperar que se beneficien de la terapia quelante debido a la rápida progresión de la enfermedad que los aqueja.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Pacientes con recuento plaquetario <50 x 10^9/L

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas precauciones o advertencias:

Advertencias y precauciones

La decisión de eliminar el hierro acumulado se tomará caso por caso, en función de los beneficios y riesgos clínicos previstos del tratamiento quelante.

Se ha de tener cautela en el tratamiento de los pacientes ancianos debido a la mayor frecuencia de reacciones adversas.

Disfunción renal

En los pacientes tratados con Exjade se han observado elevaciones no progresivas de la creatinina sérica, en general dentro del intervalo normal de valores. Esto se ha observado tanto en pacientes adultos como pediátricos con sobrecarga de hierro durante el primer año de tratamiento. Un estudio que evaluó la función renal de pacientes participantes en los estudios de registro con un seguimiento de hasta 13 años confirmó las características no progresivas de estas observaciones sobre la creatinina sérica.

Se han descrito casos de insuficiencia renal aguda durante el uso comercial de Exjade. Aunque no se ha podido establecer una relación causal con Exjade, ha habido casos inusuales de insuficiencia renal aguda que requirió diálisis o con desenlace mortal.

Se recomienda la determinación por duplicado de la creatinina sérica o de la depuración de creatinina antes de iniciar el tratamiento, así como su vigilancia mensual durante él.

Los pacientes con nefropatías preexistentes o los que reciben medicamentos potencialmente depresores de la función renal pueden ser más propensos a padecer complicaciones. Por tanto, la creatinina sérica o la depuración de creatinina se deben supervisar semanalmente durante el primer mes tras el inicio o la modificación del tratamiento (incluido el cambio de formulación) y posteriormente con periodicidad mensual. Se aconseja especial precaución ante una depuración de creatinina entre 40 y <60 ml/min, sobre todo si hay otros factores de riesgo que puedan afectar a la función renal, como la polimedicación, la deshidratación o las infecciones severas.

Se han comunicado trastornos tubulares renales en pacientes tratados con Exjade. La mayoría de dichos pacientes eran niños o adolescentes con betatalasemia y concentraciones séricas de ferritina <1500 µg/l.

Se puede estudiar la posibilidad de reducir la dosis o de suspender el tratamiento si aparecen valores anómalos en las concentraciones de los marcadores de la función tubular renal o si está indicado desde el punto de vista clínico.

Se deben practicar análisis mensuales de proteinuria.

Hay que procurar que los pacientes que sufran diarrea o vómitos estén bien hidratados.

En el caso de los pacientes adultos, la dosis diaria de Exjade se puede reducir en 10 mg/kg si se observa un incremento no progresivo de la creatinina sérica superior en

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

más de un 33% respecto al promedio de valores previos al tratamiento en dos consultas sucesivas, cuando dicho incremento no pueda atribuirse a otras causas. En el caso de los pacientes pediátricos se puede reducir la dosis en 10 mg/kg si las concentraciones de creatinina sérica sobrepasan el límite superior normal para la edad en dos consultas sucesivas.

Si se observa un incremento progresivo de la creatinina sérica por encima del límite superior de la normalidad, se interrumpirá el tratamiento con Exjade. El tratamiento con Exjade podrá reanudarse en función de las circunstancias clínicas de cada caso. En la Tabla 4 se resumen las recomendaciones para la monitorización de la función renal.

Tabla 4 Recomendaciones para la monitorización de la función renal

	Creatinina sérica		Depuración de creatinina
Antes de iniciar el tratamiento	Dos veces (2×)	y/o	Dos veces (2×)
Contraindicado	>2 veces el LSN* para la edad	o	<40 ml/min
Monitorización	Mensual	y/o	Mensual
	En los pacientes con enfermedades renales preexistentes o que reciben medicamentos potencialmente depresores de la función renal, dada su mayor propensión potencial a padecer complicaciones en el mes posterior al comienzo o la modificación del tratamiento (incluido el cambio de formulación), la monitorización debe ser:		
	Semanal	y/o	Semanal
Reducción de la dosis diaria en 10 mg/kg/d (comprimidos dispersables de Exjade) y en 7 mg/kg/d (comprimidos recubiertos de Jadenu), respectivamente, si se observan los siguientes parámetros renales en dos visitas consecutivas y no se pueden atribuir a otras causas:			
Pacientes adultos	>33% por encima del promedio de valores previos al tratamiento (incremento no progresivo)		
Pacientes pediátricos	>LSN* para la edad		
Tras la reducción de la dosis, interrumpir el tratamiento si se presenta:			
Pacientes adultos y pediátricos	Incremento progresivo de la creatinina sérica por encima del límite superior de la normalidad		
*LSN: límite superior del intervalo normal de valores.			

Disfunción hepática

No se recomienda el tratamiento con Exjade en pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh). Solamente se ha instaurado el tratamiento con Exjade en pacientes cuyas concentraciones iniciales de transaminasas hepáticas eran hasta 5 veces mayores que el límite superior del intervalo normal de valores. Tales concentraciones de transaminasas no modifican la farmacocinética del deferasirox. El deferasirox se elimina principalmente por glucuronidación y se metaboliza en grado mínimo (en torno al 8%) a través del sistema oxidativo del citocromo P450.

En los ensayos clínicos se han observado casos infrecuentes (0,3%) de elevaciones de las transaminasas más de 10 veces por encima del límite superior del intervalo normal de valores, indicativas de hepatitis. Ha habido comunicaciones de insuficiencia hepática en pacientes tratados con Exjade desde la comercialización de este medicamento. La mayoría de las notificaciones de insuficiencia hepática corresponden a pacientes con enfermedades concomitantes graves, como cirrosis hepática o

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

insuficiencia multiorgánica; algunos de esos casos tuvieron un desenlace mortal. Se recomienda supervisar las transaminasas séricas, la bilirrubina y la fosfatasa alcalina antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante el primer mes y posteriormente con periodicidad mensual. Si se observa un incremento persistente y progresivo de las transaminasas séricas no atribuible a otras causas, se debe interrumpir el tratamiento con Exjade. Una vez que se haya esclarecido la causa de las anomalías en las pruebas de la función hepática o que se hayan normalizado las cifras, puede estudiarse la posibilidad de reanudar con cautela el tratamiento con Exjade con una dosis inferior y de aumentar después la dosis gradualmente.

Trastornos sanguíneos

Desde la comercialización del medicamento se han recibido comunicaciones (tanto espontáneas como procedentes de ensayos clínicos) de citopenias en pacientes tratados con Exjade. La mayoría de los pacientes padecían trastornos hematológicos preexistentes que a menudo se asocian a una insuficiencia medular. Se desconoce la relación entre estos episodios y el tratamiento con Exjade. De conformidad con el tratamiento clínico habitual de tales trastornos hematológicos, deben realizarse hemogramas periódicos. En los pacientes con citopenia sin causa aparente debe plantearse la posibilidad de suspender el tratamiento con Exjade. Una vez aclarada la causa de la citopenia, se considerará la posibilidad de reanudar el tratamiento con Exjade.

Trastornos digestivos

Puede producirse irritación gastrointestinal durante el tratamiento con Exjade. Se han descrito casos de úlcera y hemorragia gastroduodenales en pacientes que recibían Exjade, entre ellos niños y adolescentes. Ha habido informes esporádicos de hemorragias digestivas mortales, especialmente en pacientes ancianos con neoplasias hematológicas avanzadas o trombocitopenia. Se han observado úlceras múltiples en algunos pacientes. Los médicos y los pacientes deben permanecer atentos a los signos y síntomas de ulceración y hemorragia digestiva durante el tratamiento con Exjade, ya que debe emprenderse rápidamente un estudio y un tratamiento específico cuando se sospeche un evento adverso digestivo de carácter grave. Se han descrito úlceras complicadas con perforación del tubo digestivo (algunas con desenlace mortal).

Se recomienda precaución si además de Exjade el paciente toma medicamentos ulcerógenos —como los AINE, los corticoesteroides o los bisfosfonatos orales— o anticoagulantes o si sus cifras de plaquetas son inferiores a 50 × 10^9/l. Se contraindica si sus cifras de plaquetas son inferiores a 50 x 10^9/L.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han dado casos esporádicos de reacciones graves de hipersensibilidad (como anafilaxia y angioedema) en pacientes tratados con Exjade, casi siempre durante el primer mes de tratamiento. Ante una reacción de carácter severo, se interrumpirá la administración de Exjade y se acometerán las intervenciones médicas apropiadas. Debido al riesgo de choque anafiláctico, no se debe reinstaurar el tratamiento con Exjade en pacientes que hayan presentado anteriormente reacciones de hipersensibilidad al deferasirox.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Trastornos cutáneos

Se han notificado reacciones adversas cutáneas severas, como el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica y la reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden suponer riesgo vital o desenlace mortal. Se debe advertir a los pacientes sobre los signos y síntomas de las reacciones cutáneas severas, y se deben vigilar estrechamente. Si se sospecha la presencia de reacciones adversas cutáneas severas, se debe suspender de forma inmediata y definitiva el tratamiento con Exjade.

Durante el tratamiento con Exjade se han descrito casos inusuales de eritema multiforme.

También es posible que aparezcan erupciones cutáneas. Si las erupciones son de intensidad leve o moderada, se podrá continuar con el tratamiento sin ajustar la dosis de Exjade, ya que suelen desaparecer de forma espontánea. Si las erupciones son más severas y obligan a interrumpir el tratamiento, se puede reanudar la administración de Exjade después de que hayan remitido, pero con una dosis inferior, para luego aumentarla de forma gradual.

Visión y audición

Se han comunicado trastornos auditivos (hipoacusia) y oculares (opacidad del cristalino) en los tratamientos con Exjade. Se recomienda realizar pruebas auditivas y oftalmológicas (incluida la oftalmoscopia) antes del inicio del tratamiento con Exjade y, luego, a intervalos periódicos (cada 12 meses). Si se observan anomalías, puede ser necesario reducir la dosis o suspender la administración.

Otras consideraciones
Como sucede con otros tratamientos quelantes del hierro, es posible que aumente el riesgo de toxicidad de Exjade si se administran dosis desmesuradamente altas a pacientes que tienen una carga de hierro baja o cuyas concentraciones séricas de ferritina solo están ligeramente elevadas. Se recomienda el control mensual de la ferritina sérica para evaluar la respuesta terapéutica del paciente y evitar la sobrequelación. En los períodos de tratamiento con dosis altas y cuando las concentraciones de ferritina sérica se aproximen a las cifras deseadas, se recomienda una monitorización más estrecha de dichas concentraciones y de las funciones renal y hepática. Se puede pensar en la posibilidad de reducir la dosis para evitar la sobrequelación.

Exjade no se ha asociado a un retraso del crecimiento de los niños que fueron objeto de seguimiento de hasta 5 años de duración en los ensayos clínicos. De todos modos, como medida de precaución general, se puede vigilar a intervalos periódicos (cada 12 meses) el peso corporal y el aumento de estatura de los pacientes pediátricos.

Los comprimidos dispersables contienen lactosa (1,1 mg de lactosa por cada miligramo de deferasirox). Por lo tanto, no se recomienda la administración de este medicamento a pacientes con trastornos hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia severa de lactasa o absorción deficiente de glucosa o galactosa.

Conducción y uso de máquinas

No se han estudiado los efectos de Exjade sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Los pacientes que sufran mareos (efecto adverso infrecuente) deben tener prudencia cuando conduzcan o manejen maquinaria

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico

En los ensayos clínicos realizados con pacientes adultos y pediátricos con sobrecarga transfusional de hierro, las reacciones que se observaron con mayor frecuencia durante el tratamiento crónico con Exjade fueron los trastornos digestivos, descritos en alrededor del 26% de los pacientes (principalmente náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal), y la erupción cutánea, descrita en cerca del 7% de los pacientes. Estas reacciones dependen de la dosis, en su mayoría tienen carácter leve o moderado, suelen ser pasajeras y casi todas desaparecen, incluso si prosigue el tratamiento. Alrededor del 36% de los pacientes presentan incrementos leves y no progresivos de la creatinina sérica, la mayoría de las veces dentro del intervalo normal de valores. Dichos incrementos dependen de la dosis, suelen resolverse espontáneamente y en ocasiones se corrigen reduciendo la dosis.

En los ensayos clínicos realizados en pacientes con sobrecarga transfusional de hierro, aproximadamente el 2% de los pacientes presentaron elevaciones de las transaminasas hepáticas. Dichas elevaciones no dependían de la dosis, y la mayoría de los pacientes ya presentaba elevaciones de estas cifras antes de recibir Exjade. No fueron frecuentes (0,3%) los casos de elevación de las transaminasas más de 10 veces por encima del límite superior del intervalo de normalidad, indicativos de hepatitis. Ha habido comunicaciones de insuficiencia hepática en pacientes tratados con Exjade desde la comercialización de este medicamento. La mayoría de las notificaciones de insuficiencia hepática corresponden a pacientes que padecían enfermedades concomitantes graves, como cirrosis hepática o insuficiencia multiorgánica; algunos de esos casos tuvieron un desenlace mortal.

En un estudio aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo, de un año de duración, efectuado en pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones y sobrecarga de hierro, los eventos adversos relacionados con el fármaco más frecuentes en el grupo de tratamiento con 10 mg/kg/d de Exjade fueron la diarrea (9,1%), la erupción (9,1%) y las náuseas (7,3%). Se registraron anomalías en las cifras de creatinina sérica y de depuración de creatinina en el 5,5% y el 1,8% de los pacientes que recibieron 10 mg/kg/d de Exjade, respectivamente. Se comunicaron elevaciones de las transaminasas hepáticas de más del doble del valor inicial y más de un quíntuplo del límite superior de la normalidad en el 1,8% de los pacientes tratados con 10 mg/kg/d de Exjade.
Al igual que sucede con otros quelantes del hierro, con Exjade ocasionalmente se ha observado opacidad del cristalino (principio de cataratas) y una pérdida de audición en las frecuencias altas.

En la Tabla 5, se enumeran las reacciones adversas notificadas después del tratamiento con Exjade en los estudios clínicos. Se han ordenado aplicando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100, <1/10); infrecuentes (≥1/1000, <1/100); raras (≥1/10 000, <1/1000); muy raras (<1/10 000). En cada grupo de frecuencia las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Resumen tabulado de las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Tabla 5 Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos

Trastornos psiquiátricos		
	Infrecuentes:	**Ansiedad, trastorno del sueño**
Trastornos del sistema nervioso		
	Frecuentes:	**Cefalea**
	Infrecuentes:	**Mareo**
Trastornos oculares		
	Infrecuentes:	**Catarata, maculopatía**
	Raras:	**Neuritis óptica**
Trastornos del oído y del laberinto		
	Infrecuentes:	**Sordera**
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		
	Infrecuentes:	**Dolor laríngeo**
Trastornos digestivos		
	Frecuentes:	**Diarrea, estreñimiento, vómitos, náuseas, dolor abdominal, distensión abdominal, dispepsia**
	Infrecuentes:	**Hemorragia gastrointestinal, úlcera gástrica (incluidas úlceras múltiples), úlcera duodenal, gastritis, pancreatitis aguda**
	Raras:	**Esofagitis**
Trastornos hepatobiliares		
	Frecuentes:	**Elevación de transaminasas**
	Infrecuentes:	**Hepatitis, colelitiasis**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
	Frecuentes:	**Erupción, prurito**
	Infrecuentes:	**Trastorno de la pigmentación**
	Raras:	**Eritema multiforme, reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)**
Trastornos renales y urinarios		
	Muy frecuentes:	**Creatinina elevada en sangre**
	Frecuentes:	**Proteinuria**
	Infrecuentes:	**Trastorno tubular renal (síndrome de Fanconi)**
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		
	Infrecuentes:	**Pirexia, edema, fatiga**

En un estudio para evaluar la seguridad de los comprimidos dispersables y recubiertos de deferasirox, 173 pacientes adultos y pediátricos con talasemia dependiente de transfusiones o síndromes mielodisplásicos fueron tratados durante 24 semanas. Se observó un perfil toxicológico comparable entre los comprimidos dispersables y recubiertos.

Lista de las reacciones adversas comunicadas espontáneamente desde la comercialización

Las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 6 han sido comunicadas de forma voluntaria y no siempre es posible establecer de forma fehaciente su frecuencia ni su relación causal con la exposición al fármaco.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Tabla 6 Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas

Trastornos del sistema inmunitario
Reacción de hipersensibilidad (incluye reacción anafiláctica y angioedema)
Trastornos digestivos
Perforación gastrointestinal
Trastornos hepatobiliares
Insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Síndrome de Stevens-Johnson, vasculitis por hipersensibilidad, urticaria, alopecia, necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos renales y urinarios
Necrosis tubular renal, insuficiencia renal aguda (principalmente aumentos de creatinina sérica ≥2 × límite superior del intervalo normal de valores que, por lo general, remitieron tras la interrupción del tratamiento), nefritis tubulointersticial

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Citopenias

Se han recibido comunicaciones (tanto espontáneas como procedentes de ensayos clínicos) de citopenias, como neutropenia, trombocitopenia y anemia agravada, en pacientes tratados con Exjade desde la comercialización del medicamento. La mayoría de esos pacientes padecían trastornos hematológicos preexistentes que suelen asociarse a insuficiencia medular. Se desconoce la relación entre estos episodios y el tratamiento con Exjade.

Pancreatitis

Se observaron casos de pancreatitis aguda grave, tanto en pacientes con trastornos biliares subyacentes documentados como en otros pacientes.

Población pediátrica

Se han comunicado trastornos tubulares renales en pacientes tratados con Exjade. La mayoría de dichos pacientes eran niños o adolescentes con betatalasemia y concentraciones séricas de ferritina <1500 µg/l.

En un estudio observacional de 5 años de duración en el que 267 niños de entre 2 y <6 años (en el momento de la inclusión) con hemosiderosis transfusional recibieron deferasirox, no hubo hallazgos toxicológicos imprevistos relativos a eventos adversos (EA) ni anomalías de laboratorio. Se observaron aumentos de la creatinina sérica superiores en un 33% o más al límite superior de la normalidad (LSN) en al menos 2 ocasiones consecutivas en el 3,1% de los niños. Asimismo, se notificaron elevaciones de alanina-transaminasa (ALT) más de 5 veces mayores que el LSN en el 4,3% de los niños. Los EA observados con mayor frecuencia en los que se sospechó una relación con el fármaco del estudio fueron aumento de la ALT (21,1%), aumento de la aspartato-transaminasa (AST, 11,9%), vómitos (5,4%), erupción (5,0%), aumento de la

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

creatinina en sangre (3,8%), dolor abdominal (3,1%) y diarrea (1,9%). El desarrollo y el crecimiento generales no se vieron afectados en esta población pediátrica.

Nuevas interacciones:

Interacciones

Sustancias que pueden disminuir la exposición general a Exjade

En un estudio con voluntarios sanos, la coadministración de Exjade (dosis únicas de 30 mg/kg) y de rifampicina (dosis repetidas de 600 mg/d), un inductor potente de la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT), redujo la exposición al deferasirox en un 44% (IC del 90%: 37% al 51%). Por consiguiente, la coadministración de Exjade con inductores potentes de la UGT (p. ej., rifampicina, fenitoína, fenobarbital, ritonavir) puede menoscabar la eficacia de Exjade. Cuando se coadministre Exjade y un inductor potente de la UGT, se debe pensar en aumentar la dosis de Exjade según la respuesta clínica al tratamiento.

Interacción con los alimentos

La biodisponibilidad de deferasirox puede aumentar en grado variable cuando el fármaco se administra con alimentos. Por lo tanto, Exjade se debe tomar con el estómago vacío y al menos 30 minutos antes de comer, de preferencia a la misma hora todos los días.

Interacción con el midazolam y otras sustancias metabolizadas por el CYP3A4

En un estudio con voluntarios sanos, la coadministración de Exjade y midazolam (sustrato del CYP3A4) redujo la exposición al midazolam en un 17% (IC del 90%: 8% al 26%), efecto que puede ser más pronunciado en la práctica clínica. En consecuencia, dada la posible disminución de la eficacia, debe tenerse precaución cuando el deferasirox se administre con sustancias metabolizadas por el CYP3A4 (p. ej., ciclosporina, simvastatina, anticonceptivos hormonales).

Interacción con la repaglinida y otras sustancias metabolizadas por el CYP2C8

En un estudio con voluntarios sanos, la coadministración de Exjade (dosis repetidas de 30 mg/kg/d) y repaglinida (sustrato del CYP2C8, en dosis únicas de 0,5 mg), aumentó el AUC y la $C_{máx}$ de la repaglinida en un 131% (IC del 90%: 103% al 164%) y en un 62% (IC del 90%: 42% al 84%), respectivamente. Cuando se coadministre Exjade y repaglinida, se debe vigilar cuidadosamente la glucemia. No se descarta que puedan producirse interacciones entre Exjade y otros sustratos del CYP2C8, como el paclitaxel.

Interacción con la teofilina y otras sustancias metabolizadas por el CYP1A2

En un estudio con voluntarios sanos, la coadministración de Exjade (dosis repetidas de 30 mg/kg/d) y teofilina (sustrato del CYP1A2, en dosis únicas de 120 mg), aumentó el AUC de la teofilina en un 84% (IC del 90%: 73% al 95%). La $C_{máx}$ tras dosis únicas no varió, pero cabe esperar que la $C_{máx}$ de la teofilina aumente con la administración crónica. Cuando se coadministre Exjade y teofilina, se debe considerar la posibilidad de supervisar la concentración y quizás de reducir la dosis de teofilina. Pueden producirse interacciones entre Exjade y otros sustratos del CYP1A2.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Interacción con busulfán

Según informes publicados en la literatura específica, la administración concomitante de deferasirox y busulfán provocó un aumento de la exposición al busulfán (AUC). El aumento del AUC osciló entre el 40% y el 150%. Sigue sin estar claro el mecanismo de interacción. Se recomienda precaución al combinar el deferasirox con busulfán y se deben vigilar las concentraciones plasmáticas de busulfán en el paciente.

Información adicional

No se ha observado interacción entre Exjade y la digoxina en voluntarios sanos.
No se ha estudiado formalmente la coadministración de Exjade con vitamina C. La vitamina C, en dosis de hasta 200 mg diarios, no se ha asociado a efectos adversos.

El perfil toxicológico del deferasirox en combinación con otros quelantes del hierro (deferoxamina, deferiprona) observado en los ensayos clínicos, en la fase de farmacovigilancia o en trabajos publicados (según corresponda) fue consistente con el determinado para la monoterapia.

No se ha estudiado formalmente la coadministración de Exjade con antiácidos que contienen aluminio. Aunque el deferasirox tenga una menor afinidad por el aluminio que por el hierro, los comprimidos de Exjade no deben tomarse con preparados antiácidos que contengan aluminio.

La coadministración de Exjade con fármacos de conocido potencial ulcerógeno —como los AINE, los corticoesteroides y los bisfosfonatos orales— y con anticoagulantes puede aumentar el riesgo de irritación gastrointestinal.

Uso con secuestradores de ácidos biliares

En un estudio con voluntarios sanos, la administración de colisteramina después de una dosis única redujo el AUC en un 45% tras la exposición a deferasirox.

Interacciones Fármaco-Hierba

No se han realizado investigaciones de interacciones con productos herbales; por lo tanto, no hay información disponible

3.1.9.16. ZENHALE® SUSPENSION PRESURIZADA PARA INHALACION ORAL 100MCG/5MCG
ZENHALE® SUSPENSION PRESURIZADA PARA INHALACION ORAL 200MCG/5MCG

Expediente : 20025577 / 20025580
Radicado : 20191190053 / 20191190054
Fecha : 27/09/2019
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

- Cada inhalación oral contiene 0.1739 % p/p de Furoato de Mometasona Anhidro (Cada nnhalación oral aporta 100 mcg) + 0.0087 % p/p de Fumarato de Formoterol Dihidrato (Cada inhalación oral aporta 5 mcg)
- Cada inhalación oral contiene 0.3477 % p/p de Furoato de Mometasona Anhidro (Cada nnhalación oral aporta 200 mcg) + 0.0087 % p/p de Fumarato de Formoterol Dihidrato (Cada inhalación oral aporta 5 mcg)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Forma farmacéutica: Suspensión para inhalación

Indicaciones:

Asma
Tratamiento de mantenimiento del asma y reducción de asma, y reducción de exacerbaciones de asma, en pacientes de 12 años de edad y mayores.

Puede ser utilizado para:
Pacientes que no tengan un control adecuado con corticosteroides inhalados u otros medicamentos controladores de uso ocasional como beta-2-agonistas inhalados de corta duración.

Pacientes en quienes la gravedad de la enfermedad claramente garantiza el inicio de tratamiento con dos terapias de mantenimiento.

Indicado también en pacientes que ya tienen un control adecuado con ambas terapias, corticosteroides inhalados y beta-2-agonistas de larga duración.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
Tratamiento de mantenimiento a largo plazo, de la obstrucción del flujo del aire en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), incluyendo bronquitis crónica y/o enfisema.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad a alguno de los componentes. El tratamiento primario de estados asmáticos o episodios agudos de asma requieren medidas intensivas. No indicado para el alivio en pacientes con episodios de asma aguda o epoc rápidamente deteriorantes o que comprometan potencialmente la vida. No indicado para el alivio rápido del broncoespasmo o episodios agudos de asma o epoc. No debe usarse en asociación con otros beta-2- agonistas de larga acción.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión 11-2018
- Información para Prescribir Versión 11-2018

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto Versión 11-2018**
- **Información para Prescribir Versión 11-2018**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Nueva dosificación:

Posología y Método de administración

General

ZENHALE® solo debe ser administrado por inhalación oral. Después de cada dosis, se les debe recomendar a los pacientes enjuagarse la boca con agua y escupir el contenido sin tomarla.

La tapa de la boquilla del activador debe ser removida antes de utilizar ZENHALE®.

El envase de ZENHALE® solo debe ser utilizado con el activador de ZENHALE®. El activador de ZENHALE® no debe ser utilizado con otros medicamentos inhalatorios. Los activadores de otros productos no deben ser utilizados con el envase de ZENHALE®.

Instrucciones para uso, manejo y disposición

ZENHALE® debe ser preparado antes de su uso por primera vez, liberando 4 activaciones de prueba del inhalador al aire, lejos de la cara, agitando bien antes de cada activación del inhalador. En los casos en los cuales el inhalador no ha sido utilizado por más de 5 días, prepare el inhalador nuevamente liberando 4 activaciones de prueba del inhalador al aire, lejos de la cara, agitando bien antes de cada activación del inhalador.

Agite bien antes de cada inhalación

El frasco no debe ser retirado del activador debido a que puede que la cantidad correcta de medicamento no sea descargada o puede que el contador de dosis no funcione correctamente; la reinserción puede hacer que el contador de dosis cuente uno menos y libere una descarga.

Dosis

Asma
ZENHALE® debe ser administrado mediante dos inhalaciones dos veces al día, (en la mañana y en la noche) a través de inhalación oral.

Cuando se elige la concentración de dosis inicial de ZENHALE®, considere la gravedad de la enfermedad del paciente, basado en su tratamiento previo para el asma, incluida la dosis inhalada de corticosteroides, así como el control actual de los síntomas de asma del paciente y el riesgo de exacerbación futura.

Para los pacientes cuyo asma está actualmente controlado, la dosis recomendada para el tratamiento con ZENHALE®, basada en la terapia previa contra el asma, se encuentra en la Tabla 1, a continuación:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Tabla 1: Dosis Recomendadas de ZENHALE®		
Terapia Previa	**Dosis Recomendada**	**Dosis Diaria Máxima Recomendada**
Dosis media de corticoesteroides inhalados	ZENHALE® 100/5, 2 inhalaciones dos veces al día	400/20 mcg
Dosis alta de corticoesteroides inhalados	ZENHALE® 200/5, 2 inhalaciones dos veces al día	800/20 mcg

Para los pacientes que no han recibido previamente glucocorticosteroides inhalados, pero en quienes la severidad de la enfermedad requiere inicio de tratamiento con dos terapias de mantenimiento, dependiendo de la severidad del asma, la dosis inicial recomendada es ZENHALE® 100/5 o ZENHALE® 200/5, dos inhalaciones dos veces al día.

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)
La dosis recomendada para la mayoría de los pacientes con EPOC es de dos inhalaciones de ZENHALE® 200/5, dos veces al día.

Puede considerarse alternativamente, dos inhalaciones de ZENHALE® 100/5, dos veces al día.

Duración del tratamiento
A largo plazo, dos veces al día para el tratamiento de mantenimiento para el asma o EPOC.

Forma de administración
ZENHALE® debe administrarse por inhalación oral solamente.

Otra información importante
La dosis máxima diaria recomendada es de dos inhalaciones de ZENHALE® 200/5 dos veces al día para pacientes de 12 años o mayores. Si aparecen síntomas en los lapsos entre las dosis, se debe administrar un agonista-beta2 de acción rápida para el alivio inmediato.

Los pacientes deben ser reevaluados regularmente por un médico.

Si un régimen de dosificación previamente efectivo de ZENHALE® no puede proporcionar un control adecuado del asma, el régimen terapéutico debe reevaluarse y se deben considerar opciones terapéuticas adicionales, por ejemplo, reemplazar la concentración actual de ZENHALE® con una concentración más alta, agregar corticosteroides inhalados adicionales, o iniciar con corticosteroides orales.

Después de haber logrado estabilizar el asma, es deseable bajar gradualmente la dosis hasta lograr la potencia efectiva más baja.

Nuevas contraindicaciones:

Contraindicaciones

Pacientes con hipersensibilidad conocida a mometasona furoato, fumarato de formoterol o cualquiera de sus componentes.

El tratamiento primario de estados asmáticos o episodios agudos de asma que requieren medidas intensivas.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

No indicado para el alivio en pacientes con episodios de asma aguda o EPOC rápidamente deteriorantes o que comprometan potencialmente la vida. No indicado para el alivio rápido del broncoespasmo o episodios agudos de asma o EPOC. No debe usarse en asociación con otros beta-2- agonistas de larga acción.

Nuevas precauciones o advertencias:

Advertencias y precauciones especiales para el uso

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
La influencia de ZENHALE® en la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Exacerbaciones
Durante el tratamiento con ZENHALE® pueden ocurrir eventos adversos graves relacionados con asma y exacerbaciones. Debe pedirse a los pacientes que continúen con el tratamiento pero que busquen atención médica si los síntomas del asma permanecen no controlados o empeoran después de iniciar ZENHALE®.

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, posterior a la comercialización de 26 semanas que consta de 11,729 pacientes, mayores de 12 años, que recibieron ZENHALE® o monoterapia con furoato de mometasona, no hubo intubaciones relacionadas con el asma ni muertes relacionadas con el asma en cualquiera de los brazos de tratamiento. ZENHALE® también redujo significativamente el riesgo de exacerbación del asma en comparación con la monoterapia con furoato de mometasona.

No debe iniciarse ZENHALE® en pacientes durante episodios de asma o EPOC con un rápido deterioro o potencialmente mortales. ZENHALE® no ha sido estudiado en pacientes con asma o EPOC con deterioro agudo.

El médico (o prestador del servicio de salud) debe reevaluar la terapia para el asma si los síntomas persisten, si se incrementan los requerimientos de dosis para mantener el control, episodios asmáticos que no responden a broncodilatadores, flujo máximo disminuido, porque esto usualmente indica que se ha deteriorado la condición subyacente. Durante estos episodios debe considerarse la administración de terapias corticosteroides adicionales.

Asma aguda o episodios de EPOC
ZENHALE® no está indicado para el alivio rápido del broncoespasmo u otros episodios agudos de asma o EPOC. En el caso de un ataque agudo, un agonista beta2 de rápida acción debe ser utilizado. Un agonista beta2 de rápida acción debe estar disponible en todo momento. Los pacientes deben ser informados de la necesidad de buscar tratamiento médico inmediatamente si su asma o EPOC se deterioran repentinamente.

Uso excesivo de ZENHALE® y uso con otros agonistas beta2 de larga duración
ZENHALE® no debe ser utilizado en combinación con otro agonista beta2 de larga duración.

En los pacientes con asma, la dosis de ZENHALE® debe ser individualizada según las necesidades del paciente y debe ser la menor dosis posible para cumplir con el objetivo terapéutico.

La dosis de ZENHALE® no debe incrementarse más allá de la dosis máxima

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

recomendada. No hay evidencia que soporte el aumento de la eficacia con la administración de cantidades superiores a las dosis recomendadas de ZENHALE®.

Candidiasis Orofaríngea
Durante los estudios clínicos con ZENHALE®, se presentó en algunos pacientes candidiasis oral, la cual está asociada con el uso de gluco-corticosteroides inhalados. Esta infección puede requerir tratamiento con una terapia antifúngica apropiada y en algunos pacientes puede ser necesaria la interrupción del tratamiento con ZENHALE®. Después de cada dosis con ZENHALE®, aconseje a los pacientes que se enjuaguen la boca con agua y escupan el contenido sin tomarlo.

Inmunosupresión
Use ZENHALE® con precaución, en todo caso, en pacientes con infecciones tuberculosas activas o quiescentes del tracto respiratorio, o en infecciones por hongos, bacterianas, virales sistémicas no tratadas o herpes simplex ocular.

Aconsejar a los pacientes que estén recibiendo corticosteroides u otros medicamentos inmunosupresores del riesgo de exposición a ciertas infecciones (por ejemplo, varicela, sarampión) y de la importancia de obtener atención médica si se produce esa exposición. Esto es de particular importancia en los niños

Transferencia de un tratamiento con corticosteroides sistémicos
Se requiere cuidado especial en los pacientes que son transferidos de corticosteroides sistémicamente activos a ZENHALE®, ya que las muertes debidas a insuficiencia suprarrenal han ocurrido en pacientes asmáticos durante y después de la transferencia de corticosteroides sistémicos a corticosteroides inhalados con menor disponibilidad sistémica. Después de la retirada de los corticosteroides sistémicos, se requiere un número de meses para la recuperación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA, por sus siglas en inglés).

Durante periodos de estrés, incluyendo trauma, cirugía o infección, o un ataque severo de asma, los pacientes transferidos de corticosteroides sistémicos, requerirán un tratamiento adicional con un período corto de corticosteroides sistémicos, que se reduce gradualmente a medida que los síntomas desaparezcan. Se recomienda que estos pacientes lleven un suministro de corticosteroides orales y una tarjeta de advertencia que indique su necesidad y la dosis recomendada de corticosteroides sistémicos durante los periodos de estrés. Se recomiendan las pruebas periódicas de la función adrenocortical, en particular la medición de los niveles plasmáticos de cortisol temprano en la mañana.

Traslado de pacientes de la terapia con corticosteroides sistémicos a ZENHALE® puede desenmascarar condiciones pre-existentes alérgicas que habían sido suprimidas por la terapia con corticosteroides sistémicos. Si esto ocurre, el tratamiento sintomático se recomienda.

Efectos sistémicos de los corticosteroides
Pueden ocurrir efectos sistémicos de los corticosteroides inhalados, especialmente en dosis altas prescritas por periodos prolongados. Es mucho menos probable que estos efectos ocurran con estos que con los corticosteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen supresión suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma.

Es importante que la dosis de ZENHALE® sea titulada de la dosis más baja en la cual se mantiene el control efectivo del asma.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Casos raros de cataratas y glaucoma han sido reportados con el uso de mometasona furoato.

La alteración visual puede ser reportada con uso sistémico y tópico (incluyendo, intranasal, inhalado e intraocular) de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe considerar al paciente para ser remitido a un oftalmólogo para evaluar posibles causas de trastornos visuales que pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como la coriorretinopatía serosa central (CSCR, por sus siglas en inglés) que han sido reportados después del uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Supresión suprarrenal
ZENHALE® por lo general permite el control del asma o síntomas de EPOC con menos supresión de la función del eje HPA que las dosis orales terapéuticamente equivalentes de prednisona.

Cuando se utilizan corticosteroides inhalados, puede existir una posibilidad de supresión adrenal clínicamente significativa, especialmente después del tratamiento con dosis superiores a las recomendadas. Esto debe ser considerado durante los períodos de estrés o cirugía electiva, cuando los corticosteroides sistémicos adicionales pueden ser necesarios. Sin embargo, durante los ensayos clínicos los efectos de ZENHALE® (a dosis de furoato de mometasona 800 mcg / día) en el cortisol plasmático no fueron clínicamente significativos.

Broncoespasmo inducido por inhalación
Como con otras terapias de inhalación, el potencial de broncoespasmo inducido por inhalación debe tenerse en cuenta. Si esto ocurre, el medicamento debe suspenderse de inmediato y sustituirse la terapia alternativa.

Condiciones Concomitantes
ZENHALE®, al igual que otros productos que contienen beta2-agonistas, debe utilizarse con precaución en pacientes con cardiopatía isquémica, arritmias cardíacas (especialmente del tercer grado de bloqueo auriculoventricular), descompensación cardiaca grave, estenosis aórtica subvalvular idiopática, hipertensión grave, aneurisma, feocromocitoma, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica, tirotoxicosis, conocimiento o sospecha de prolongación del intervalo QT (QTc> 0,44 seg).

Hipokalemia e Hiperglicemia
Puede ocurrir hipokalemia potencialmente grave como resultado de la terapia beta2-agonista. La hipokalemia puede aumentar la susceptibilidad a las arritmias cardíacas.

Se recomienda tener precaución en pacientes con asma severo ya que la hipokalemia puede ser potenciada por hipoxia y tratamiento concomitante. Se recomienda un monitoreo de los niveles séricos de potasio en dichas situaciones.

Debido al efecto hiperglicémico de los estimulantes beta2, incluyendo formoterol, se recomienda un monitoreo adicional de glucosa en sangre en los pacientes diabéticos.

Neumonía y otras infecciones del tracto respiratorio bajo
Los médicos deben permanecer atentos sobre el posible desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC ya que las características clínicas de la neumonía y las exacerbaciones se traslapan frecuentemente.

En pacientes con EPOC, infecciones del tracto respiratorio bajo, incluyendo neumonía,

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

han sido reportadas después de la administración de corticosteroides inhalados.

Embarazo y Lactancia

Embarazo
No hay estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de ZENHALE® en mujeres embarazadas. Los estudios en animales con furoato de mometasona, como con otros glucocorticoides, revelaron evidencia de teratogenicidad; sin embargo, se desconoce el riesgo potencial en humanos. ZENHALE® debe ser utilizado durante el embarazo únicamente si el posible beneficio justifica el riesgo potencial para el feto.

Los niños nacidos de madres que recibieron corticoesteroides durante el embarazo deben ser monitorizados en busca de signos de hipoadrenalismo.

Al igual que con otros agonistas beta-adrenérgicos, el formoterol puede inhibir el trabajo de parto debido a un efecto relajante sobre el músculo liso uterino.

Lactancia
No hay datos sobre estudios bien controlados en humanos sobre el uso de ZENHALE® en madres lactantes. El formoterol ha sido detectado en la leche de ratas lactantes y otros corticosteroides son excretados en la leche humana. Basándose en los datos de los componentes individuales, se debe tomar una decisión acerca de si se debe continuar/suspender la terapia con ZENHALE®, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia con ZENHALE® para la madre.

Poblaciones Específicas

Población pediátrica < 12 años de edad
La seguridad y eficacia de ZENHALE® no ha sido establecida en niños menores de 12 años de edad.

Población adolescente de 12 a 17 años de edad
La seguridad y eficacia de ZENHALE® se han establecido en 151 pacientes de 12 a 17 años de edad en 5 ensayos clínicos de hasta 52 semanas de duración. Los pacientes en este grupo de edad demostraron resultados de eficacia y seguridad similares a los observados en pacientes de 18 años y mayores. Además, en un ensayo posterior a la comercialización de 26 semanas que consta de 5868 pacientes tratados con ZENHALE®, se observaron resultados similares de seguridad y eficacia en 491 pacientes adolescentes (de 12 a 17 años de edad) en comparación con 4578 adultos (de 18 a ≤64 años de edad) y 799 pacientes geriátricos (≥65 años de edad) que fueron tratados con ZENHALE®.

Población geriátrica ≥65 años de edad
La seguridad y eficacia de ZENHALE® se han establecido en 118 pacientes de 65 años de edad y mayores en 5 ensayos clínicos de hasta 52 semanas de duración. Los pacientes en este grupo de edad demostraron resultados de eficacia y seguridad similares a los observados en pacientes de 18 años y mayores. Además, en un ensayo posterior a la comercialización de 26 semanas que consta de 5868 pacientes tratados con ZENHALE®, se observaron resultados similares de seguridad y eficacia en 799 pacientes geriátricos (≥65 años de edad) en comparación con 4578 adultos (18 a ≤64 años de edad) y 491 pacientes adolescentes (de 12 a 17 años de edad) que fueron tratados con ZENHALE®.

Nuevas reacciones adversas:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Eventos Adversos

El uso de LABA como monoterapia (sin ICS) para el asma se asocia con un mayor riesgo de muerte relacionada con el asma [ver el Ensayo de investigación multicéntrico sobre el asma de Salmeterol (SMART por sus siglas en inglés)]. Los datos disponibles de ensayos clínicos controlados también sugieren que el uso de LABA como monoterapia aumenta el riesgo de hospitalización relacionada con el asma en pacientes pediátricos y adolescentes. Estos hallazgos se consideran un efecto de clase de la monoterapia con LABA. Cuando se usan medicamentos tipo LABA en combinación con medicamentos de dosis fija con ICS, los datos de amplios ensayos clínicos no muestran un aumento significativo en el riesgo de eventos graves relacionados con el asma (hospitalizaciones, intubaciones, muerte) en comparación con el ICS solo.

Experiencia de Estudios clínicos

Asma

En cuatro estudios que oscilaron de 12 a 52 semanas de duración, involucrando 1132 pacientes recibiendo ZENHALE® 100/5 o 200/5, las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con el tratamiento fueron disfonía (1.4%), candidiasis oral (1.2%), y dolor de cabeza (1.2%). Estos y otros efectos adversos reportados en estos estudios clínicos se listan en la Tabla 2.

Tabla 2: Reacciones Adversas reportadas durante los estudios clínicos de ZENHALE®
Muy comunes (≥ 1/10); comunes (≥ 1/100, < 1/10); Poco comunes (≥ 1/1000, < 1/100); raros (≥ 1/10,000, < 1/1,000); Muy raros (< 1/10,000)

Sistema de clasificación de Órganos	Efecto Adverso	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Candidiasis Oral Faringitis	Común Poco Común
Trastornos del Sistema Inmune	Reacciones de hipersensibilidad con las siguientes manifestaciones: Broncoespasmo Dermatitis alérgica Urticaria	 Raro Raro Poco común
Trastornos psiquiátricos	Insomnio Nerviosismo*	Poco común Raro
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza Temblor, mareo*	Común Poco común
Trastornos oculares	Trastornos de la lente*† Presión intraocular aumentada*	Poco común Raro
Trastornos cardiacos	Taquicardia, palpitaciones	Poco común
Trastornos Vasculares	Hipertensión	Poco común
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Disfonía Dolor faringolaríngeo, irritación de la garganta	Común Poco común
Trastornos Gastrointestinales	Nausea, sequedad bucal	Poco común
Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético	Espasmos musculares*	Poco común
Investigaciones	QT prolongado en el electrocardiograma	Raro

*Reportado en un estudio de 52 semanas
† Si se mide por un cambio ≥ 1 punto en el Sistema de clasificación de opacidades de lentes, versión III (LOCS III). No hay casos reportados de aparición de catarata subcapsular posterior.

En un ensayo clínico de 26 semanas, aleatorizado, doble ciego, posterior a la comercialización que consta de 11,729 pacientes, de 12 años de edad y mayores, que recibieron al menos una dosis de ZENHALE® (100mcg/5mcg o 200mcg/5mcg) o monoterapia con furoato de mometasona (100 mcg o 200 mcg), los resultados de seguridad fueron generalmente comparables a los observados en ensayos clínicos anteriores; no se identificaron nuevas señales de seguridad. Las hospitalizaciones por

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

todas las causas, las intubaciones y las muertes se equilibraron entre los brazos de tratamiento (Tabla 3). No hubo intubaciones relacionadas con el asma (endotraqueal) ni muertes relacionadas con el asma en ninguno de los brazos de tratamiento. La incidencia general de eventos adversos graves fue baja (2,3%) y equilibrada entre los brazos de tratamiento. Todos los términos de eventos adversos graves en ambos brazos de tratamiento fueron <1%. Las interrupciones del tratamiento debido a eventos adversos o debido a la exacerbación del asma fueron bajas y equilibradas entre los grupos de tratamiento, ocurriendo en 186 (1,6%) y 155 (1,3%) de los pacientes, respectivamente.

Tabla 3. Resumen de Eventos Adversos que ocurren en ZENHALE® en relación con Monoterapia con Furoato de Mometasona

Eventos de Seguridad	ZENHALE® n=5868	Mometasona Furoato n=5861	General n=11729
Hospitalización por todas las causas	143	147	290
Intubación por todas las causas	24	32	56
Muerte por todas las causas	5	4	9

EPOC

En 2 estudios en los cuales pacientes aleatorizados de 40 años y mayores con EPOC, 2251 pacientes fueron inscritos por 26 semanas para una evaluación de la eficacia y una porción de estos pacientes continuaron en los estudios por otras 26 semanas para evaluaciones de seguridad posteriores (n=1132). De estos pacientes, 888 fueron expuestos a ZENHALE® 100mcg/5mcg o 200mcg/5mcg por 26 semanas y 559 fueron expuestos por 1 año.

En pacientes con EPOC, el perfil de reacciones adversas totales fue similar al observado para pacientes con asma a la semana 26. Las siguientes reacciones adversas fueron reportadas con frecuencia de poco comunes: dolor oral, diabetes mellitus, disgeusia, somnolencia, y prurito. No ocurrieron reacciones adversas relacionadas con el tratamiento mayores al 1% y más comúnmente que con el placebo. Cuando estos estudios se extendieron por un adicional de 26 semanas en una porción de pacientes que estaban recibiendo el activo, los resultados de seguridad de la evaluación de 52 semanas fueron similares a aquellos observados para el período de las primeras 26 semanas.

Experiencia Post-Mercadeo

Las siguientes reacciones adversas adicionales han sido reportadas en el uso post-mercadeo con ZENHALE® o uso post-mercadeo con furoato de mometasona inhalado o fumarato de formoterol inhalado: hipokalemia; hiperglicemia; angina de pecho; arritmias cardíacas (p.ej., fibrilación auricular, extrasístoles ventriculares; taquiarritmia); reacciones de hipersensibilidad (p.ej., erupción cutánea, angioedema y reacciones anafilácticas); agravación del asma (p.ej., tos, disnea, sibilancias y broncoespasmo) y visión borrosa.

3.1.9.17. MEKINIST® 2 MG TABLETAS RECUBIERTAS
MEKINIST® 0,5 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20097086 / 20104456
Radicado : 20191199839 / 20191199845
Fecha : 10/10/2019
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 2 mg de Trametinib Dimetilsulfóxido
- Cada tableta contiene 0.5 mg de Trametinib Dimetilsulfóxido

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:
Melanoma irresecable o metastásico.
Trametinib en combinación con dabrafenib está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF v600.
Tratamiento adyuvante del melanoma.
Trametinib en combinación con dabrafenib está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma en estadio III con mutación BRAF v600 ecog 0-1, y libre de enfermedad, debe iniciarse en las primeras 12 semanas después de la resección completa.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones o advertencias
Trametinib no ha demostrado actividad clínica en pacientes que han progresada a un tratamiento previo con un inhibidor BRAF, riesgo de hipertensión, lesión hepática, enfermedad pulmonar y rabdomiólisis. Riesgo de nuevos tumores cutáneos y no cutáneos cuando se asocia a dabrafenib.
La indicación como tratamiento adyuvante del melanoma es aprobada basada en supervivencia libre de recaída (SLR). Los beneficios de sobrevida global no han sido confirmados.
Cuando mekinist se utilice en combinación con dabrafenib es necesario consultar toda la información relativa a la prescripción del dabrafenib.

Reducción de la fevi o disfunción del ventrículo izquierdo
Se ha referido que mekinist disminuye la FEVI. En ensayos clínicos, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición por primera vez de disfunción del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca y disminución de la fevi en pacientes tratados con mekinist en monoterapia o en combinación con dabrafenib fue de 2 a 5 meses. Mekinist se debe emplear con precaución en pacientes con enfermedades que puedan afectar a la función del ventrículo izquierdo. La fevi se debe evaluar en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con mekinist, con una recomendación de seguimiento periódico en las 8 semanas posteriores al inicio del tratamiento, según el criterio clínico. Se debe seguir evaluando la fevi durante el tratamiento con mekinist según esté clínicamente indicado.

Hemorragia
En pacientes tratados con mekinist en monoterapia y en combinación con dabrafenib se han producido complicaciones hemorrágicas, algunas de ellas graves. Entre los 559 pacientes con melanoma irresecable o metastásico tratados con mekinist en combinación con dabrafenib hubo 6 casos mortales de hemorragia intracraneal (1%). En el estudio mek115306 (combi-d) hubo 3 casos y en el mek116513 (combi-v) hubo otros 3. No se produjeron eventos hemorrágicos con desenlace mortal en el estudio de fase iii en el tratamiento adyuvante del melanoma.

Alteración visual
En pacientes tratados con mekinist, se han observado trastornos visuales como coriorretinopatías o desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (depr) y oclusión venosa retiniana (OVR). En los ensayos clínicos con mekinist se han notificado síntomas como visión borrosa, disminución de la agudeza visual y otros fenómenos visuales. Mekinist

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

no está recomendado en pacientes con antecedentes de ovr. Se debe realizar una evaluación oftalmológica exhaustiva al inicio y durante el tratamiento con mekinist, si está clínicamente justificado. Si los pacientes refieren trastornos visuales en cualquier momento durante el tratamiento con mekinist, se debe realizar una evaluación oftalmológica adicional.
En caso de detectarse una anomalía retiniana, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con mekinist y considerar la remisión a un retinólogo. Si se diagnostica depr, se debe seguir el esquema de modificación de la dosis indicado en la tabla 2 para la subcategoría "intolerable". En los pacientes que sufran ovr se debe suspender permanentemente el tratamiento con mekinist.

Erupción
En los estudios clínicos, se han observado erupciones cutáneas en aproximadamente el 60% de los pacientes que recibían mekinist en monoterapia y en un 20-30% de los que lo recibían en combinación con dabrafenib. La mayoría de estos casos fueron de grado 1 o 2 y no requirieron interrupción del tratamiento ni reducción de la dosis.

Trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP)
Se pueden dar casos de tvp y ep cuando se administra mekinist en monoterapia o en combinación con dabrafenib. Hay que indicarle al paciente que si presenta síntomas de embolia pulmonar o trombosis venosa profunda, solicite asistencia médica inmediatamente.

Fiebre (pirexia)
Se han notificado casos de fiebre en los ensayos clínicos con mekinist. La incidencia y severidad de la fiebre aumentan cuando mekinist se emplea en combinación con dabrafenib. En pacientes con melanoma irresecable o metastásico que recibieron tratamiento combinado con 2 mg de mekinist una vez al día y 150 mg de tafinlar dos veces al día y presentaron fiebre, aproximadamente la mitad de los primeros episodios de fiebre se produjeron en el primer mes de tratamiento. Alrededor de una tercera parte de los pacientes que recibieron el tratamiento combinado y tuvieron fiebre presentaron 3 o más episodios. La fiebre puede cursar con escalofríos severos, deshidratación e hipotensión arterial, que en algunos casos puede provocar insuficiencia renal aguda. Se deben vigilar los niveles de creatinina sérica y otros indicadores de la función renal durante los episodios severos de fiebre y tras ellos.

Se han observado episodios febriles graves de origen no infeccioso. En los ensayos clínicos, estos eventos respondieron bien a la interrupción del tratamiento, a la reducción de la dosis o a ambos, así como al tratamiento sintomático.

En relación con el tratamiento de la fiebre, consúltese toda la información relativa a la prescripción de dabrafenib.

Colitis y perforación gastrointestinal
En pacientes tratados con mekinist en monoterapia y en combinación con dabrafenib se han notificado colitis y perforación gastrointestinal, en algunos casos con desenlace mortal. El tratamiento con mekinist en monoterapia o en combinación con dabrafenib debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de perforación gastrointestinal, como antecedentes de diverticulitis, metástasis gastrointestinales y uso simultáneo de medicamentos que supongan un riesgo conocido de perforación gastrointestinal.

En caso de que el paciente presente síntomas de colitis o perforación gastrointestinal, deberá solicitar asistencia médica inmediatamente.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para Prescribir Versión (NSS)Ref2019-PSB/GLC-1071-s de 06 de Agosto de 2019
- Declaración sucinta Versión (NSS)Ref2019-PSB/GLC-1071-s de 06 de Agosto de 2019

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Información para Prescribir Versión (NSS)Ref2019-PSB/GLC-1071-s de 06 de Agosto de 2019**
- **Declaración sucinta Versión (NSS)Ref2019-PSB/GLC-1071-s de 06 de Agosto de 2019**

Nueva dosificación:

Posología y administración

El tratamiento con Mekinist debe ser instaurado por un médico experimentado en el uso de tratamientos antineoplásicos.

Posología

Población destinataria general

Adultos
Para seleccionar los pacientes aptos para ser tratados con Mekinist en combinación con dabrafenib es necesario confirmar la mutación BRAF V600 mediante una prueba autorizada o validada.

Cuando Mekinist se utilice en combinación con dabrafenib es necesario consultar toda la información relativa a la prescripción del dabrafenib.

La dosis recomendada de Mekinist, en combinación con dabrafenib es de 2 mg administrados por vía oral una vez al día con un vaso entero de agua.

Mekinist se debe tomar con el estómago vacío, al menos una hora antes o dos horas después de una comida.

Cuando se administran Mekinist y dabrafenib en combinación, se debe tomar la dosis diaria de Mekinist a la misma hora todos los días, junto con la dosis matutina o vespertina de dabrafenib.

Si se olvida tomar a tiempo una dosis de Mekinist, la dosis olvidada únicamente se debe tomar si faltan más de 12 horas para la siguiente dosis programada.

Ajustes de la dosis

Mekinist en combinación con dabrafenib

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

La aparición de eventos adversos o reacciones adversas puede exigir una interrupción temporal del tratamiento, una reducción de la dosis o una suspensión definitiva del tratamiento.

Tabla 1: Reducciones recomendadas de la dosis de Mekinist

Nivel de dosis	Dosis de Mekinist
Dosis inicial	2 mg una vez al día
Primera reducción de la dosis	1,5 mg una vez al día
Segunda reducción de la dosis	1 mg una vez al día

No se recomienda realizar ajustes de la dosis de Mekinist que impliquen una dosis inferior a 1 mg una vez al día, en combinación con Tafinlar.

Tabla 2: Esquema de modificación de la dosis de Mekinist

Grado (CTCAE)*	Modificaciones de la dosis
Grado 1 o grado 2 (tolerable)	Continuar el tratamiento y vigilar a los pacientes según esté clínicamente indicado.
Grado 2 (intolerable) o grado 3	Interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad sea de grado 0 o 1 y reducir la dosis en un nivel cuando se reinicie el tratamiento.
Grado 4	Suspender permanentemente el tratamiento, o interrumpirlo temporalmente hasta que la toxicidad sea de grado 0 a 1 y reducir la dosis en un nivel cuando se reinicie el tratamiento.

*** Grado de intensidad de los eventos adversos clínicos según la versión 4.0 de los Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] v4.0).**

Cuando las reacciones adversas del paciente se mantengan eficazmente bajo control, se puede considerar volver a aumentar la dosis siguiendo los mismos pasos que para su reducción. La dosis de Mekinist no debe superar los 2 mg una vez al día.

Si se producen reacciones adversas relacionadas con el tratamiento cuando Mekinist se utiliza en combinación con dabrafenib, la reducción de la dosis, interrupción temporal del tratamiento o suspensión definitiva de este deben aplicarse de forma simultánea para ambos medicamentos, excepto en los casos que se indican a continuación.

Excepciones en las que solo es necesario modificar la dosis de Mekinist:

- **Reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

- **Oclusión venosa retiniana (OVR) y desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR)**
- **Neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial (EPI)**

Actuación en caso de reducción de la FEVI o disfunción del ventrículo izquierdo:
El tratamiento con Mekinist se debe interrumpir en pacientes que han tenido de manera asintomática una reducción absoluta >10% de la FEVI en comparación con el valor basal y que está por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) del centro. Si se utiliza Mekinist en combinación con dabrafenib, el tratamiento con este último puede continuar a la misma dosis. Si se recuperan los valores de la FEVI, se puede reiniciar el tratamiento con Mekinist, pero la dosis se debe reducir en un nivel y hay que realizar una vigilancia estrecha de los pacientes. Si la disfunción del ventrículo izquierdo es de grado 3 o 4 o no se recuperan los valores basales de la FEVI al repetir la prueba, se debe suspender permanentemente la administración de Mekinist.

Actuación en caso de oclusión venosa retiniana (OVR) y desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR):

Si se diagnostica DEPR, se debe seguir el esquema de modificación de la dosis de Mekinist indicado anteriormente en la Tabla 2 para eventos adversos de grado 2 intolerables y grado 3 y, si se está utilizando Mekinist en combinación con dabrafenib, debe continuarse el tratamiento con este último a la misma dosis. En pacientes con OVR, se debe suspender permanentemente el tratamiento con Mekinist.

Actuación en caso de neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial (EPI):
Para eventos de neumonitis, se deben seguir las pautas de modificación de la dosis que figuran en la Tabla 2 solo para Mekinist; no es necesario modificar la dosis de dabrafenib cuando se administra en combinación con Mekinist.

Consulte las pautas de modificación de la dosis en la información relativa a la prescripción de dabrafenib.

Poblaciones especiales

Disfunción renal
No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. La disfunción renal leve o moderada no ha mostrado efectos significativos en la farmacocinética poblacional de Mekinist. No se dispone de datos clínicos del uso de Mekinist en pacientes con disfunción renal severa y, por lo tanto, no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis inicial. Mekinist se debe utilizar con precaución en pacientes con disfunción renal severa.

Disfunción hepática

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con disfunción hepática leve. En un análisis de farmacocinética poblacional, la depuración de Mekinist oral, y por lo tanto la exposición, no difirió significativamente entre los pacientes con disfunción hepática leve y los pacientes con una función hepática normal. No existen datos clínicos en pacientes con disfunción hepática moderada o severa y, por lo tanto, no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis inicial. Mekinist se debe utilizar con precaución en pacientes con disfunción hepática moderada o severa.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Mekinist en pacientes pediátricos. Por lo que no se recomienda su uso en ese grupo de edad.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)
No se requieren ajustes de la dosis en pacientes mayores de 65 años

Nuevas precauciones o advertencias:

Advertencias y precauciones
Trametinib no ha demostrado actividad clínica en pacientes que han progresada a un tratamiento previo con un inhibidor BRAF, riesgo de hipertensión, lesión hepática, enfermedad pulmonar y rabdomiólisis. Riesgo de nuevos tumores cutáneos y no cutáneos cuando se asocia a dabrafenib.

La indicación como tratamiento adyuvante del melanoma es aprobada basada en supervivencia libre de recaída (SLR). Los beneficios de sobrevida global no han sido confirmados.

Cuando Mekinist se utilice en combinación con dabrafenib, consulte la información relativa a la prescripción del dabrafenib
.
Reducción de la FEVI o disfunción del ventrículo izquierdo

Se ha referido que Mekinist disminuye la FEVI. En ensayos clínicos, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición por primera vez de disfunción del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca y disminución de la FEVI en pacientes tratados con Mekinist en combinación con dabrafenib fue de 2 a 5 meses. Mekinist se debe emplear con precaución en pacientes con enfermedades que puedan afectar a la función del ventrículo izquierdo. La FEVI se debe evaluar en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Mekinist, con una recomendación de seguimiento periódico en las 8 semanas posteriores al inicio del tratamiento, según el criterio clínico. Se debe seguir evaluando la FEVI durante el tratamiento con Mekinist según esté clínicamente indicado.

Hemorragia

En pacientes tratados con Mekinist en combinación con dabrafenib se han producido complicaciones hemorrágicas, algunas de ellas graves. Entre los 559 pacientes con melanoma irresecable o metastásico tratados con Mekinist en combinación con dabrafenib hubo 6 casos mortales de hemorragia intracraneal (1%). En el estudio MEK115306 (COMBI-d) hubo 3 casos y en el MEK116513 (COMBI-v) hubo otros 3. No se produjeron eventos hemorrágicos con desenlace mortal en el estudio de fase III en el tratamiento adyuvante del melanoma.

Alteración visual

En pacientes tratados con Mekinist, se han observado trastornos visuales como coriorretinopatías o desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR) y oclusión venosa retiniana (OVR). En los ensayos clínicos con Mekinist se han notificado síntomas como visión borrosa, disminución de la agudeza visual y otros fenómenos visuales. Mekinist no está recomendado en pacientes con antecedentes de OVR. Se debe realizar una evaluación oftalmológica exhaustiva al inicio y durante el tratamiento con Mekinist, si está clínicamente justificado. Si los pacientes refieren trastornos visuales en cualquier momento durante el tratamiento con Mekinist, se debe realizar una evaluación oftalmológica adicional. En caso de detectarse una anomalía retiniana, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Mekinist y considerar la remisión a un retinólogo. Si se diagnostica DEPR, se debe seguir el esquema de

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

modificación de la dosis indicado en la Tabla 2 para la subcategoría «intolerable». En los pacientes que sufran OVR se debe suspender permanentemente el tratamiento con Mekinist.

Reacciones adversas cutáneas

Erupción

En los estudios clínicos, se han observado erupciones cutáneas en aproximadamente el 20-30% de los que lo recibían en combinación con dabrafenib. La mayoría de estos casos fueron de grado 1 o 2 y no requirieron interrupción del tratamiento ni reducción de la dosis.

Reacciones adversas cutáneas severas

Durante el tratamiento con Mekinist en combinación con Tafinlar se han descrito casos de reacciones adversas cutáneas severas, incluidos el síndrome de Stevens-Johnson y la reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o mortales. Antes de iniciar el tratamiento se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas y vigilar estrechamente la aparición de reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas indicativos de reacciones adversas cutáneas severas, se debe suspender la administración de Mekinist y Tafinlar.

Tromboembolia venosa

Cuando Mekinist se usa en combinación con dabrafenib, puede ocurrir una tromboembolia venosa (TEV), incluídas trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP). Se debe pedir a los pacientes que busquen asistencia médica de inmediato si se manifiestan síntomas de TEV.

Fiebre (pirexia)

Se han notificado casos de fiebre en los ensayos clínicos con Mekinist. La incidencia y severidad de la fiebre aumentan cuando Mekinist se emplea en combinación con dabrafenib. En pacientes con melanoma irresecable o metastásico que recibieron tratamiento combinado con 2 mg de Mekinist una vez al día y 150 mg de Tafinlar dos veces al día y presentaron fiebre, aproximadamente la mitad de los primeros episodios de fiebre se produjeron en el primer mes de tratamiento. Alrededor de una tercera parte de los pacientes que recibieron el tratamiento combinado y tuvieron fiebre presentaron 3 o más episodios. La fiebre puede cursar con escalofríos severos, deshidratación e hipotensión arterial, que en algunos casos puede provocar insuficiencia renal aguda. Se deben vigilar los niveles de creatinina sérica y otros indicadores de la función renal durante los episodios severos de fiebre y tras ellos. Se han observado episodios febriles graves de origen no infeccioso. En los ensayos clínicos, estos eventos respondieron bien a la interrupción del tratamiento, a la reducción de la dosis o a ambos, así como al tratamiento sintomático.

En relación con el tratamiento de la fiebre, consúltese toda la información relativa a la prescripción de dabrafenib.

Colitis y perforación gastrointestinal

En pacientes tratados con Mekinist en combinación con dabrafenib se han notificado colitis y perforación gastrointestinal, en algunos casos con desenlace mortal. El

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

tratamiento con Mekinist en combinación con dabrafenib debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de perforación gastrointestinal como antecedentes de diverticulitis, metástasis gastrointestinales y uso simultáneo de medicamentos que supongan un riesgo conocido de perforación gastrointestinal.

En caso de que el paciente presente síntomas de colitis o perforación gastrointestinal, deberá solicitar asistencia médica inmediatamente.

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico

Melanoma irresecable o metastásico

Tratamiento combinado con Mekinist y Tafinlar

La seguridad del tratamiento con Mekinist en combinación con Tafinlar se evaluó en dos estudios aleatorizados de fase III en pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600, tratados con 2 mg de Mekinist administrado por vía oral una vez al día y 150 mg de Tafinlar administrado por vía oral dos veces al día. Los eventos adversos más frecuentes (≥20%) observados durante el tratamiento combinado con Mekinist y Tafinlar fueron pirexia, fatiga, náuseas, cefalea, escalofríos, diarrea, erupción, artralgia, hipertensión arterial, vómitos, edema periférico y tos.

Resumen tabulado de los eventos adversos observados en los estudios clínicos en pacientes con melanoma irresecable o metastásico:

Los eventos adversos registrados en los estudios clínicos en pacientes con melanoma irresecable o metastásico se enumeran con arreglo a las clases principales de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA, en la Tabla 3 para Mekinist en combinación con Tafinlar. En cada clase, los eventos adversos se enumeran por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencia de los distintos eventos adversos se ajustan a la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100, <1/10); infrecuentes (≥1/1000, <1/100); raras (≥1/10 000, <1/1000); muy raras (<1/10 000).

La Tabla 3 muestra los eventos adversos observados durante el uso de Mekinist en combinación con Tafinlar; se indican los datos correspondientes al estudio aleatorizado de fase III con doble enmascaramiento MEK115306 (*N* = 209) y los datos de seguridad combinados correspondientes al estudio MEK115306 (*N* = 209) y al estudio aleatorizado de fase III sin enmascaramiento MEK116513 (*N* = 350).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Tabla 3: Melanoma irresecable o metastásico: eventos adversos asociados al uso combinado de Mekinist y Tafinlar

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) *N* = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad integrados *N* = 559
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto urinario	Muy frecuente	Frecuente
Nasofaringitis	Muy frecuente	Muy frecuente
Celulitis	Frecuente	Frecuente
Foliculitis	Frecuente	Frecuente
Paroniquia	Frecuente	Frecuente
Erupción pustulosa	Frecuente	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		
Carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo, que abarca: CCE de la piel, CCE in situ (enfermedad de Bowen) y queratoacantoma	Frecuente	Frecuente
Papiloma, incluido el papiloma de piel	Frecuente	Frecuente
Queratosis seborreica	Frecuente	Frecuente
Acrocordón (papiloma cutáneo)	Frecuente	Infrecuente
Nuevo melanoma primario	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia	Muy frecuente	Frecuente
Anemia	Frecuente	Frecuente
Trombocitopenia	Frecuente	Frecuente
Leucopenia	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario		
Hipersensibilidad	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Apetito disminuido	Muy frecuente	Muy frecuente
Deshidratación	Frecuente	Frecuente

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) *N* = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad integrados *N* = 559
Hiperglucemia	Frecuente	Frecuente
Hiponatremia	Frecuente	Frecuente
Hipofosfatemia	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente
Mareo	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos oculares		
Visión borrosa	Frecuente	Frecuente
Alteración visual	Frecuente	Frecuente
Coriorretinopatía	Infrecuente	Infrecuente
Uveítis	Infrecuente	Infrecuente
Desprendimiento de retina	Infrecuente	Infrecuente
Edema periorbitario	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos cardíacos		
Disminución de la fracción de eyección	Frecuente	Frecuente
Bradicardia	Frecuente	Frecuente
Disfunción del ventrículo izquierdo	No notificado	Infrecuente
Insuficiencia cardíaca	No notificado	Infrecuente
Trastornos vasculares		
Hipertensión	Muy frecuente	Muy frecuente
Hemorragia[1)]	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipotensión	Frecuente	Frecuente
Linfedema	Infrecuente	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	Muy frecuente	Muy frecuente
Disnea	Frecuente	Frecuente
Neumonitis	Infrecuente	Infrecuente
Enfermedad pulmonar intersticial	No notificado	Infrecuente
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	Muy frecuente	Muy frecuente
Estreñimiento	Muy frecuente	Muy frecuente
Diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente
Náuseas	Muy frecuente	Muy frecuente

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) *N* = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad integrados *N* = 559
Vómitos	Muy frecuente	Muy frecuente
Boca seca	Frecuente	Frecuente
Estomatitis	Frecuente	Frecuente
Pancreatitis	Infrecuente	Infrecuente
Perforación gastrointestinal	No notificado	Infrecuente
Colitis	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Piel seca	Muy frecuente	Muy frecuente
Prurito	Muy frecuente	Muy frecuente
Erupción	Muy frecuente	Muy frecuente
Dermatitis acneiforme	Muy frecuente	Frecuente
Eritema	Frecuente	Frecuente
Queratosis actínica	Frecuente	Frecuente
Sudores nocturnos	Frecuente	Frecuente
Hiperqueratosis	Frecuente	Frecuente
Alopecia	Frecuente	Frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frecuente	Frecuente
Lesión cutánea	Frecuente	Frecuente
Hiperhidrosis	Frecuente	Frecuente
Fisuras de la piel	Frecuente	Frecuente
Paniculitis	Frecuente	Frecuente
Fotosensibilidad[2)]	Frecuente	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia	Muy frecuente	Muy frecuente
Mialgia	Muy frecuente	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	Muy frecuente	Muy frecuente
Espasmos musculares	Frecuente	Frecuente
Creatina-fosfocinasa elevada en sangre	Frecuente	Frecuente
Rabdomiólisis	No notificado	Infrecuente
Trastornos renales		
Insuficiencia renal	Infrecuente	Frecuente

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) *N* = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad integrados *N* = 559
Nefritis	Infrecuente	Infrecuente
Insuficiencia renal aguda	No notificado	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	Muy frecuente	Muy frecuente
Edema periférico	Muy frecuente	Muy frecuente
Pirexia	Muy frecuente	Muy frecuente
Escalofríos	Muy frecuente	Muy frecuente
Astenia	Muy frecuente	Muy frecuente
Inflamación de mucosa	Frecuente	Frecuente
Enfermedad de tipo gripal	Frecuente	Frecuente
Edema facial	Frecuente	Frecuente
Exploraciones complementarias		
Alanina-aminotransferasa elevada	Muy frecuente	Muy frecuente
Aspartato-aminotransferasa elevada	Muy frecuente	Muy frecuente
Fosfatasa alcalina elevada en sangre	Frecuente	Frecuente
γ-glutamiltransferasa elevada	Frecuente	Frecuente
[1] La mayoría de los episodios hemorrágicos fueron leves. Se han notificado eventos graves, definidos como hemorragias sintomáticas en una zona u órgano críticos, así como hemorragias intracraneales mortales. *[2] Los casos de fotosensibilidad también se observaron tras la comercialización. Todos los casos notificados en los ensayos clínicos COMBI-d y COMBI-v fueron de grado 1 y no se precisó una modificación de la dosis.*		

Pacientes con melanoma metastásico y metástasis cerebrales

El perfil toxicológico observado en el estudio BRF117277/DRB436B2204 (COMBI-MB) en pacientes con melanoma metastásico y metástasis cerebrales es acorde al de la combinación de Mekinist con Tafinlar en el melanoma irresecable o metastásico.

Tratamiento adyuvante del melanoma

Mekinist en combinación con Tafinlar

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

La seguridad de Mekinist en combinación con Tafinlar se evaluó en un estudio de fase III aleatorizado, con doble enmascaramiento, de Mekinist en combinación con Tafinlar frente a dos placebos en el tratamiento adyuvante del melanoma en estadio III con mutación BRAF V600 después de la resección quirúrgica.

En el grupo que recibió 2 mg de Mekinist una vez al día y 150 mg de Tafinlar dos veces al día, las reacciones adversas más frecuentes (≥20%) fueron pirexia, fatiga, náuseas, cefalea, erupción, escalofríos, diarrea, vómitos, artralgia y mialgia.

En la Tabla 4 se enumeran las reacciones adversas asociadas a la combinación de Mekinist y Tafinlar descritas con una incidencia ≥10%, en el caso de las reacciones de todos los grados, o con una incidencia ≥2%, en el caso de las reacciones de grado 3 o 4, o eventos significativos desde el punto de vista médico en el estudio BRF115532 (COMBI-AD).

Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a las clases principales de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA. En cada clase, las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencia de las distintas reacciones adversas se ajustan a la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100, <1/10); infrecuentes (≥1/1000, <1/100); raras (≥1/10 000, <1/1000); muy raras (<1/10 000).

Tabla 4: Tratamiento adyuvante del melanoma: reacciones adversas asociadas a la combinación de Mekinist y Tafinlar frente al placebo

Reacciones adversas	Mekinist en combinación con Tafinlar *N* = 435		Placebo *N* = 432		Categoría de frecuencia (grupo de tratamiento combinado, todos los grados)
	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	
Infecciones e infestaciones					
Nasofaringitis[1)]	12	<1	12	NN	Muy frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Neutropenia[2)]	10	5	<1	NN	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Apetito disminuido	11	<1	6	NN	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea[3)]	39	1	24	NN	Muy frecuente
Mareo[4)]	11	<1	10	NN	Muy frecuente
Trastornos oculares					
Uveítis	1	<1	<1	NN	Frecuente
Coriorretinopatía[5)]	1	<1	<1	NN	Frecuente
Desprendimiento de retina[6)]	1	<1	<1	NN	Frecuente

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Reacciones adversas	Mekinist en combinación con Tafinlar *N* = 435		Placebo *N* = 432		Categoría de frecuencia (grupo de tratamiento combinado, todos los grados)
	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	
Trastornos vasculares					
Hemorragia[7)]	15	<1	4	<1	Muy frecuente
Hipertensión[8)]	11	6	8	2	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Tos[9)]	17	NN	8	NN	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales					
Náuseas	40	<1	20	NN	Muy frecuente
Diarrea	33	<1	15	<1	Muy frecuente
Vómitos	28	<1	10	NN	Muy frecuente
Dolor abdominal[10)]	16	<1	11	<1	Muy frecuente
Estreñimiento	12	NN	6	NN	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Erupción[11)]	37	<1	16	<1	Muy frecuente
Piel seca[12)]	14	NN	9	NN	Muy frecuente
Dermatitis acneiforme	12	<1	2	NN	Muy frecuente
Eritema[13)]	12	NN	3	NN	Muy frecuente
Prurito[14)]	11	<1	10	NN	Muy frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	6	<1	1	<1	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Artralgia	28	<1	14	NN	Muy frecuente
Mialgia[15)]	20	<1	14	NN	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	14	<1	9	NN	Muy frecuente
Espasmos musculares[16)]	11	NN	4	NN	Muy frecuente
Rabdomiólisis	<1	<1	NN	NN	Infrecuente
Trastornos renales y urinarios					
Insuficiencia renal	<1	NN	NN	NN	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
Pirexia[17)]	63	5	11	<1	Muy

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Reacciones adversas	Mekinist en combinación con Tafinlar *N* = 435		Placebo *N* = 432		Categoría de frecuencia (grupo de tratamiento combinado, todos los grados)
	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	
					frecuente
Fatiga[18)]	59	5	37	<1	Muy frecuente
Escalofríos	37	1	4	NN	Muy frecuente
Edema periférico[19)]	16	<1	6	NN	Muy frecuente
Enfermedad de tipo gripal	15	<1	7	NN	Muy frecuente
Exploraciones complementarias					
Alanina-aminotransferasa elevada[20)]	17	4	2	<1	Muy frecuente
Aspartato-aminotransferasa elevada[21)]	16	4	2	<1	Muy frecuente
Fosfatasa alcalina elevada	7	<1	<1	<1	Frecuente
Disminución de la fracción de eyección	5	NN	2	<1	Frecuente

1) *«Nasofaringitis» también incluye «faringitis».*
2) *«Neutropenia» también incluye «neutropenia febril» y casos de «recuento disminuido de neutrófilos» que reúne los criterios para «neutropenia».*
3) *«Cefalea» también incluye «cefalea de tensión».*
4) *«Mareo» también incluye «vértigo».*
5) *«Coriorretinopatía» también incluye «trastorno coriorretiniano».*
6) *«Desprendimiento de retina» también incluye «desprendimiento macular del epitelio pigmentario retiniano» y «desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina».*
7) *«Hemorragia» incluye una extensa lista con cientos de términos de evento que recogen eventos hemorrágicos.*
8) *«Hipertensión» también incluye «crisis hipertensiva».*
9) *«Tos» también incluye «tos productiva».*
10) *«Dolor abdominal» también incluye «dolor en la zona superior del abdomen» y «dolor en la zona inferior del abdomen».*
11) *«Erupción» también incluye «erupción maculopapular», «erupción macular», «erupción generalizada», «erupción eritematosa», «erupción papular», «erupción prurítica»,*

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co
invima Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos.

Reacciones adversas	Mekinist en combinación con Tafinlar *N* = 435		Placebo *N* = 432		Categoría de frecuencia (grupo de tratamiento combinado, todos los grados)
	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	

«erupción nodular», «erupción vesicular» y «erupción pustulosa».

12) *«Piel seca» también incluye «xerosis» y «xerodermia».*

13) *«Eritema» también incluye «eritema generalizado».*

14) *«Prurito» también incluye «prurito generalizado» y «prurito genital».*

15) *«Mialgia» también incluye «dolor musculoesquelético» y «dolor torácico musculoesquelético».*

16) *«Espasmos musculares» también incluye «rigidez musculoesquelética».*

17) *«Pirexia» también incluye «hiperpirexia».*

18) *«Fatiga» también incluye «astenia» y «malestar general».*

19) *«Edema periférico» también incluye «hinchazón periférica».*

20) *«Alanina-aminotransferasa elevada» también incluye «enzimas hepáticas elevadas», «prueba de función hepática aumentada», «prueba de función hepática anormal» e «hipertransaminasemia».*

21) *«Aspartato-aminotransferasa elevada» también incluye «enzimas hepáticas elevadas», «prueba de función hepática aumentada», «prueba de función hepática anormal» e «hipertransaminasemia».*

NN: no notificado.

Reacciones adversas derivadas del uso desde la comercialización y de los ensayos clínicos combinados

Las reacciones adversas siguientes se han notificado durante el uso posterior a la comercialización de Mekinist en combinación con Tafinlar, incluidas las comunicaciones espontáneas de casos. Dado que estas reacciones adversas recibidas desde la comercialización del producto se notifican a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar fiablemente su frecuencia. Cuando correspondió, las frecuencias de estas reacciones adversas se calcularon a partir de los ensayos clínicos combinados de todas las indicaciones. Las reacciones adversas se han enumerado según las clases de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Tabla 5: Reacciones adversas derivadas del uso desde la comercialización y los ensayos clínicos combinados de todas las indicaciones

Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Trastornos vasculares	
Tromboembolia venosa (VTE)[1]	Frecuente
1) «Tromboembolia venosa» incluye embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, embolia y trombosis venosa.	

3.1.9.18 ISENTRESS® 400 MG
ISENTRESS® TABLETAS MASTICABLES 25 MG
ISENTRESS®TABLETAS MASTICABLES 100MG
ISENTRESS® GRÁNULOS PARA SUSPENSIÓN ORAL 100 MG

Expediente : 19988423 / 20060995 / 20060996 / 20082552
Radicado : 20191200503 / 20191200509 / 20191200528 / 20191200518
Fecha : 11/10/2019
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:
- Cada tableta contiene 400 mg de Raltegravir
- Cada tableta masticable contiene 25 mg de Raltegravir
- Cada tableta masticable contiene 100 mg de Raltegravir
- Cada Sachet contiene 100 mg de Raltegravir

Forma farmacéutica:
- Tableta
- Tableta masticable
- Tableta masticable
- Gránulos para suspensión oral

Indicaciones:
Isentress® está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1).

Dosificación:
Isentress® se deberá administrar en un régimen combinado con otros agentes antirretrovirales.
Isentress® puede ser administrado con o sin alimentos.
Isentress® está disponible en las siguientes presentaciones:

- tabletas por 400 mg para uso dos veces al día
- tabletas masticables en concentraciones de 100 mg (ranurada) y 25 mg, para uso dos veces al día
- gránulos para suspensión oral (sobres de uso único por 100 mg). Para usar como se describe en las tablas 1 y 2

Dado que las formulaciones no son bioequivalentes, no sustituya las tabletas masticables o los gránulos para suspensión oral por la tableta de 400 mg.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

La dosis máxima de las tabletas masticables es 300 mg dos veces al día.
La dosis máxima de la suspensión oral es 100 mg dos veces al día.

Para el tratamiento de pacientes con infección por VIH-1, la dosificación de isentress® es:

Adultos: una tableta de 400 mg administrada por vía oral, dos veces al día.

Si pesa al menos 40kg o bien
- es un paciente naïve o
- es un paciente suprimido virológicamente o en un régimen inicial de isentress® 400mg dos veces al día
400mg dos veces al día o 300mg en tabletas masticables dos veces al día (tabla 1)

Si pesa al menos 25kg y es capaz de tragar la tableta: 400mg dos veces al día o la dosis basada en el peso de la tableta masticable dos veces al día, como se especifica en la tabla 1

Si al menos tiene 4 semanas de edad y pesa entre 3kg a <25 kg: dosis basada en el peso dos veces al día para la suspensión oral o tabletas masticables, como se especifica en la tabla 2

Tabla 1: dosis recomendada* de Isentress® tabletas masticables para pacientes pediátricos con un peso corporal de al menos 25 kg

*la recomendación de dosis basada en el peso para las tabletas masticables y la suspensión oral está basada en aproximadamente 6 mg/kg/dosis dos veces al día.
+para peso entre 11 y 20 kg pueden ser usadas ambas presentaciones.
Nota: las tabletas masticables están disponibles en una concentración de 25 mg y 100 mg.
‡ las tabletas masticables de 100 mg pueden ser divididas en mitades iguales.

Tabla 2: dosis recomendada* de Isentress® gránulos para suspensión oral y tabletas masticables en pacientes pediátricos de al menos 4 semanas de edad y con un peso corporal de 3kg a 25kg
*la recomendación de dosis basada en el peso para las tabletas masticables y la suspensión oral está basada en aproximadamente 6 mg/kg/dosis dos veces al día.
+para peso entre 11 y 20 kg pueden ser usadas ambas presentaciones.
Nota: las tabletas masticables están disponibles en una concentración de 25 mg y 100 mg.
‡ las tabletas masticables de 100 mg pueden ser divididas en mitades iguales.

Cada sobre de uso único para suspensión oral, contiene 100 mg de raltegravir, el cual es suspendido en 10ml de agua para una concentración final de 10mg/ml. La suspensión debe ser administrada dentro de los 30 minutos siguientes a la preparación de la mezcla. Para más detalles de la preparación y administración de la suspensión, ver instrucciones de uso.

Contraindicaciones:
Isentress® "está contraindicado en pacientes que son hipersensibles a cualquier componente del Producto.

Reacciones severas en la piel e hipersensibilidad:
Reacciones en la piel, severas que potencialmente atentan contra la vida y fatales han sido reportadas en pacientes que toman isentress® de forma concomitante con otros medicamentos a los que se asocian estas reacciones. Dentro de estas se incluyen el síndrome de Stevens Johnson y la necrólisis epidermal tóxica. Reacciones de hipersensibilidad han sido reportadas y fueron caracterizadas por rash, hallazgos constitucionales y algunas veces, disfunción en órganos, incluyendo falla hepática. Descontinuar isentress® y otros agentes sospechosos inmediatamente si hay signos o síntomas de reacciones severas en piel o se están desarrollando reacciones de

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

hipersensibilidad (incluyendo, pero no limitadas a, rash severo o rash acompañado por fiebre, malestar general, fatiga, dolor de articulaciones o en músculos, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema). El estado clínico incluyendo las Aminotransferasas en el hígado debe ser monitoreado y una terapia apropiada debería ser iniciada. La demora en la interrupción del tratamiento de Isentress® u otro agente sospechoso de estar produciendo rash severo puede resultar en una reacción que atente contra la vida.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 082017
- Información para Prescribir Versión 082017

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto Versión 082017**
- **Información para Prescribir Versión 082017**

Nueva dosificación:

ISENTRESS® se deberá administrar en un régimen combinado con otros agentes antirretrovirales.

ISENTRESS® puede ser administrado con o sin alimentos.

ISENTRESS® está disponible en las siguientes presentaciones

- **Tabletas por 600 mg para uso una vez al día**
- **Tabletas por 400 mg para uso dos veces al día**
- **Tabletas masticables en concentraciones de 100 mg (ranurada) y 25 mg, para uso dos veces al día**
- **Gránulos para suspensión oral (sobres de uso único por 100 mg). Para usar como se describe en las tablas 1 y 2**

Dado que las formulaciones no son bioequivalentes, no sustituya las tabletas masticables o los gránulos para suspensión oral por la tableta de 400 mg.

La dosis máxima de las tabletas masticables es 300 mg dos veces al día.
La dosis máxima de la suspensión oral es 100 mg dos veces al día.
Para el tratamiento de pacientes con infección por VIH-1, la dosificación de ISENTRESS® es:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Adultos:

Recomendaciones de dosis de ISENTRESS en Adultos	
Población	**Dosis recomendada**
Pacientes sin tratamiento previo o pacientes que están virológicamente suprimidos en un régimen inicial de ISENTRESS 400 mg dos veces al día	*** 1200 mg (2x600mg) una vez al día ó 400 mg dos veces al día**
Pacientes con experiencia en tratamiento	**400 mg dos veces al día**
*** No sustituya la tableta de 400 mg por la tableta de 600 mg para crear una dosis de 1200 mg una vez al día.**	

Pacientes Pediátricos:

POBLACIÓN	DOSIS RECOMENDADA
Si pesa al menos 40Kg y bien - Es un paciente naïve o - Es un paciente suprimido virológicamente o en un régimen inicial de Isentress® 400mg dos veces al día	*** 1200 mg (2x600mg) una vez al día ó 400mg dos veces al día ó 300mg en tabletas masticables dos veces al día (Tabla 1)**
Si pesa al menos 25Kg y es capaz de tragar la tableta	**400mg dos veces al día ó La dosis peso de la tableta masticable basada en el dos veces al día, como se especifica en la tabla 1**
Si al menos tiene 4 semanas de edad y pesa entre 3Kg a <25Kg	**Dosis basada en el peso dos veces al día para la suspensión oral o tabletas masticables, como se especifica en la tabla 2**
Desde el nacimiento hasta las 4 semanas (28 días) con un peso de al menos 2 kg †	**Dosificación basada en el peso una vez al día o dos veces al día de la suspensión oral, como se especifica en la Tabla 3**
*** No sustituya la tableta de 400 mg por la tableta de 600 mg para crear una dosis de 1200 mg una vez al día. † Para recién nacidos a término. No hay datos disponibles en recién nacidos prematuros.**	

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Tabla 1: Dosis Recomendada* de ISENTRESS® Tabletas Masticables para pacientes pediátricos con un peso corporal de al menos 25 Kg

Peso Corporal (kg)	Dosis	Número de tabletas masticables
25 a < 28	150 mg dos veces al día	1.5 x 100 mg+ dos veces al día
28 a < 40	200 mg dos veces al día	2 x 100 mg dos veces al día
Al menos 40	300 mg dos veces al día	3 x 100 mg dos veces al día

***La recomendación de la dosis según el peso corporal para las tabletas masticables está basada en aproximadamente una dosis de 6mg/kg dos veces al día.**
+Las tabletas masticables de 100 mg pueden ser divididas en mitades iguales.

Tabla 2: Dosis Recomendada* de ISENTRESS® Gránulos para Suspensión Oral y Tabletas Masticables en pacientes pediátricos de al menos 4 semanas de edad y con un peso corporal de 3Kg a 25Kg

Peso Corporal (kg)	Volumen (Dosis) de Suspensión a ser administrada	Número de tabletas masticables
3 a < 4	2,5mL (25 mg) dos veces al día	
4 a < 6	3,0mL (30 mg) dos veces al día	
6 a < 8	4mL (40 mg) dos veces al día	
8 a < 11	6mL (60 mg) dos veces al día	
11 a < 14+	8mL (80 mg) dos veces al día	3 x 25 mg dos veces al día
14 a < 20+	10mL (100 mg) dos veces al día	1 x 100 mg dos veces al día
20 a < 25		1,5 x 100 mg‡ dos veces al día
***La recomendación de dosis basada en el peso para las Tabletas masticables y la Suspensión oral está basada en aproximadamente 6 mg/Kg/dosis dos veces al día.** **+Para peso entre 11 y 20 Kg pueden ser usadas ambas presentaciones.** **Nota: Las Tabletas masticables están disponibles en una concentración de 25 mg y 100 mg.** **‡ Las Tabletas masticables de 100 mg pueden ser divididas en mitades iguales.**		

Tabla 3. Dosis recomendada de ISENTRESS Suspensión Oral en neonatos a término completo (Recién nacidos a 4 semanas de nacido (28 días) de edad)

Nota: si la madre ha tomado ISENTRESS 2 a 24 horas antes del nacimiento, la primera dosis del niño debe ser dada de 24 a 48 horas después.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Peso corporal (Kg)	Volumen (Dosis) de suspensión a ser administrada
Desde el nacimiento hasta 1 semana de nacimiento – Dosis una vez al día	
2 a < 3	**0.4mL (4 mg) dos veces al día**
3 a < 4	**0.5mL (5 mg) dos veces al día**
4 a < 5	**0.7mL (7 mg) dos veces al día**
1 a 4 semanas de nacimiento – Dosis dos veces al día	
2 a < 3	**0.8mL (8 mg) dos veces al día**
3 a < 4	**1mL (10 mg) dos veces al día**
4 a < 5	**1.5mL (15 mg) dos veces al día**
*** Las recomendaciones de dosificación se basan en aproximadamente: 1,5 mg / kg / dosis. † Las recomendaciones de dosificación se basan en aproximadamente: 3 mg / kg / dosis.**	

Cada sobre de uso único para suspensión oral, contiene 100 mg de raltegravir, el cual es suspendido en 10mL de agua para una concentración final de 10mg/mL. La suspensión debe ser administrada dentro de los 30 minutos siguientes a la preparación de la mezcla. Para más detalles de la preparación y administración de la suspensión, ver Instrucciones de uso.

Nuevas precauciones o advertencias:

Reacciones severas en la piel e hipersensibilidad

Reacciones en la piel, severas que potencialmente atentan contra la vida y fatales han sido reportadas en pacientes que toman ISENTRESS® de forma concomitante con otros medicamentos a los que se asocian estas reacciones. Dentro de estas se incluyen el síndrome de Stevens Johnson y la necrólisis epidermal tóxica. Reacciones de hipersensibilidad han sido reportadas y fueron caracterizadas por rash, hallazgos constitucionales y algunas veces, disfunción en órganos, incluyendo falla hepática. Descontinuar ISENTRESS® y otros agentes sospechosos inmediatamente si hay signos o síntomas de reacciones severas en piel o se desarrollan reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, pero no limitadas a, rash severo o rash acompañado por fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular o de articulaciones, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema). El estado clínico incluyendo las aminotransferasas hepáticas debería ser monitoreado y una terapia apropiada debería ser iniciada. La demora en la interrupción del tratamiento de ISENTRESS® u otros agentes sospechosos de estar produciendo rash severo puede resultar en una reacción que atente contra la vida.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Interacciones Farmacológicas:

Antiácidos

La coadministración de ISENTRESS® 400mg con antiácidos con aluminio y magnesio resultó en niveles plasmáticos de raltegravir reducidos. La coadministración de ISENTRESS® 400mg con antiácidos con aluminio y/o magnesio no está recomendada.

La administración conjunta de ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día con carbonato de calcio y antiácidos que contienen aluminio / magnesio redujo los niveles plasmáticos de raltegravir, por lo que no se recomienda la administración conjunta.

Atazanavir

La administración conjunta de ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día con atazanavir produjo un aumento de los niveles plasmáticos de raltegravir, por lo que no se recomienda la administración conjunta
Tipranavir / ritonavir

La administración conjunta de ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día con tipranavir / ritonavir podría provocar una disminución de los niveles plasmáticos mínimos de raltegravir, por lo tanto, la administración conjunta no es recomendado

Inductores Fuertes de enzimas metabólicas de medicamentos

Se debería tener precaución al administrar simultáneamente ISENTRESS® 400mg con inductores fuertes de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 (por ejemplo, rifampicina) debido a las reducidas concentraciones plasmáticas de raltegravir.

Los inductores potentes de las enzimas metabolizadoras de fármacos (p. Ej., Rifampicina) no se han estudiado con ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día, pero podrían provocar una disminución del nivel plasmático mínimo de raltegravir, por lo tanto, la administración conjunta con ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día no es recomendado.

Síndrome de Reconstitución Inmune

Durante la fase inicial del tratamiento, los pacientes que responden a la terapia antirretroviral pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indoloras o residuales (tales como el complejo Mycobacterium avium, citomegalovirus, neumonía por Pneumocystis jiroveci, y tuberculosis, o la reactivación del virus varicela zoster), las cuales pueden necesitar evaluación y tratamiento adicionales.

Trastornos autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves) también se han reportado en la configuración de la reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo informado de la aparición es más variable y estos eventos pueden ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Embarazo

Se llevaron a cabo estudios de toxicidad sobre el desarrollo en conejos (a dosis máximas de 1000 mg/kg/día) y ratas (a dosis máximas de 600 mg/kg/día). Las dosis máximas en estos estudios produjeron en estas especies exposiciones sistémicas de aproximadamente 3 a 4 veces por encima de la exposición a la dosis recomendada para

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

seres humanos. No se observaron cambios externos, viscerales ni esqueléticos relacionados con el tratamiento en los conejos. Se apreciaron aumentos relacionados con el tratamiento sobre los controles en la incidencia de costillas supernumerarias en ratas a dosis de 600 mg/kg/día (exposiciones de 4.4 veces por encima de la exposición a la dosis recomendada para seres humanos). Tanto en los conejos como en las ratas, no se observaron efectos relacionados con el tratamiento en la supervivencia embrionaria/fetal o pesos fetales.

En las ratas, a una dosis materna de 600 mg/kg/día, las concentraciones medias del fármaco en el plasma fetal fueron de aproximadamente 1.5 a 2.5 veces mayores que en el plasma materno 1 hora y 24 horas después de la dosis, respectivamente. En los conejos, a una dosis materna de 1000 mg/kg/día, las concentraciones medias del fármaco en el plasma fetal fueron de aproximadamente el 2% de la concentración media materna tanto 1 como 24 horas después de la dosis. Estudios toxicocinéticos demostraron transferencia placentaria del fármaco en ambas especies.

Registro antirretroviral del embarazo

Datos de registro antiretroviral en el embarazo (APR por sus siglas en inglés): En base a los informes prospectivos de la APR sobre 550 exposiciones a raltegravir durante el embarazo resultante en nacimientos vivos (incluyendo más de 300 exposiciones en el primer trimestre), no hay diferencia entre el riesgo general de defectos al nacimiento por el uso de Raltegravir comparado con la tasa de defectos general al nacimiento de 2,7% en Estados Unidos, tomado como referencia la población incluida en el programa de defectos congénitos Metropolitano de Atlanta (MACDP por sus siglas en ingles).

Se puede considerar el uso durante el embarazo de ISENTRESS 400 mg dos veces al día, si se considera clínicamente necesario. Datos de post-marketing existentes sugieren que la tolerabilidad y la seguridad de ISENTRESS 400 mg dos veces al día en mujeres embarazadas es consistente con las observadas en otras poblaciones.

No hay datos sobre el uso de ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día en mujeres embarazadas

Uso pediátrico

La seguridad, tolerabilidad, perfil farmacocinético y eficacia de ISENTRESS® dos veces al día fue evaluado en un estudio clínico multicéntrico, abierto en infantes, niños y adolescentes desde 4 semanas de edad hasta los 18 años infectados con VIH-1 denominado IMPAACT P1066. El perfil de seguridad fue comparable al observado en adultos

La seguridad, la tolerabilidad y el perfil farmacocinético de ISENTRESS también se estudiaron en 42 recién nacidos a término expuestos al VIH-1 (≥37 semanas de edad gestacional y ≥2000 g), que recibieron 2 dosis únicas de ISENTRESS Gránulos para suspensión oral, dentro de las 48 horas posteriores al nacimiento y Día 7 a 10 de edad, o un régimen de dosis múltiples de ISENTRESS durante las primeras 6 semanas de edad, en combinación con otros agentes antirretrovirales, en IMPAACT P1110. Todos los bebés fueron seguidos por seguridad durante un total de 24 semanas. El perfil de seguridad en los recién nacidos fue generalmente similar a los observados en sujetos mayores tratados con ISENTRESS. Ver III. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN para recomendaciones de dosificación para neonatos.

ISENTRESS 1200 mg (2 X 600 mg) una vez al día no se ha estudiado en pacientes pediátricos.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Sin embargo, el modelado y la simulación de farmacocinética de la población respaldan el uso de 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día en pacientes pediátricos que pesen al menos 40 kg.

Nuevas reacciones adversas:

En adultos

Eventos adversos en pacientes con previa exposición a tratamientos
La evaluación de la seguridad de ISENTRESS® en pacientes con previa exposición a tratamientos se basa en la información de seguridad global obtenida de los estudios clínicos aleatorizados P018 y P019, que informaron el uso de la dosis recomendada de ISENTRESS® de 400 mg dos veces al día en combinación con una terapia de fondo optimizada (OBT, por sus siglas en inglés) en 462 pacientes, en comparación con 237 pacientes que tomaron placebo en combinación con la OBT. Durante el tratamiento en doble ciego, el seguimiento total fue de 1051 pacientes-años en el grupo que recibió ISENTRESS® de 400 mg dos veces al día y de 322 pacientes-años en el grupo que recibió placebo.

En el caso de los pacientes del grupo que recibió ISENTRESS® 400 mg dos veces al día + OBT (es decir, seguimiento de 118.7 semanas) y en el grupo de comparación que recibió placebo + OBT (es decir, seguimiento de 71.0 semanas) que participaron en el análisis combinado correspondiente a los estudios P018 y P019, los eventos clínicos adversos informados con mayor frecuencia (>10% en cualquier grupo) de todas las intensidades e independientes de la causalidad fueron: diarrea en el 26.6% y 24.9%, náuseas en el 13.6% y 16.0%, cefalea en el 12.1% y 13.5%, nasofaringitis en el 14.3% y 8.9%, fatiga en el 12.1% y 5.9%, infección respiratoria del tracto superior en el 15.8% y 10.1%, bronquitis en el 12.1% y 6.8%, pirexia en el 9.7% y 13.9%, vómito en el 8.9% y 11.0% de los pacientes, respectivamente. En este análisis combinado, los índices de descontinuación de la terapia debido a eventos adversos (clínicos y en el laboratorio) fueron del 4.5% en los pacientes que recibieron ISENTRESS® + OBT y del 5.5% en los pacientes que recibieron placebo + OBT.

Eventos adversos relacionados a medicamentos

Los eventos adversos clínicos nombrados a continuación fueron considerados por los investigadores como de intensidad moderada a severa y de causalidad relacionada con ISENTRESS® o placebo solo o en combinación con OBT.

En la Tabla 5 se presentan los eventos adversos clínicos relacionados con el medicamento de intensidad moderada a severa que se produjeron en ≥2% de los pacientes adultos con previa exposición a tratamientos en cualquier grupo de tratamiento.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Tabla 5: Porcentaje de Pacientes con Eventos Adversos Relacionados con el Medicamento* de Intensidad Moderada a Severa que se Produjeron en ≥2% de los pacientes adultos con previa exposición a tratamientos en Cualquier Grupo de Tratamiento**

Clase de Órgano del Sistema, Término Preferido	Estudios Aleatorizados P018 y P019	
	ISENTRESS® de 400 mg dos veces al día + OBT N = 462	Placebo + OBT N = 237
	Promedio Seguimiento (semanas) 118.7 %	Promedio Seguimiento (semanas) 71.0 %
Trastornos Gastrointestinales		
Diarrea	1.5	2.1
Trastornos en el Sistema Nervioso		
Cefalea	2.2	0.4
* Incluye eventos adversos al menos posibles, probables o muy probablemente relacionados con el fármaco **N=número total de pacientes por grupo de tratamiento		

Los eventos adversos clínicos relacionados con el medicamento, que se produjeron en menos del 2% de los pacientes sin tratamiento previo (n=462) que recibieron ISENTRESS® + OBT, y tuvieron una intensidad de moderada a severa, figuran a continuación por Clases de Órgano del Sistema.

[Comunes (≥1/100, <1/10), Poco comunes (≥1/1.000, <1/100)]

Trastornos Cardiacos
Poco comunes: extrasístoles ventriculares

Trastornos en el Oído y Laberinto
Poco comunes: vértigo

Trastornos Oculares
Poco comunes: problemas visuales

Trastornos Gastrointestinales
Comunes: diarrea, nauseas.
Poco comunes: dolor abdominal, distensión abdominal, dolor abdominal superior, vómito, estreñimiento, malestar abdominal, dispepsia, flatulencia, gastritis, enfermedad de reflujo gastroesofágico, boca seca, eructo.

Trastornos Generales y Trastornos en el Lugar de la Administración
Comunes: astenia, fatiga
Poco comunes: pirexia, escalofríos, edema facial, edema periférico.

Trastornos Hepatobiliares

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Poco comunes: hepatitis

Trastornos en el Sistema Inmunológico
Poco comunes: hipersensibilidad al fármaco
Infecciones e Infestaciones
Poco comunes: herpes simple, herpes genital, gastroenteritis
Investigaciones
Poco comunes: disminución de peso, aumento de peso

Trastornos en el Metabolismo y Nutrición
Poco comunes: diabetes mellitus, dislipidemia, aumento del apetito, disminución del apetito

Trastornos Musculoesqueléticos y en el Tejido Conectivo
Poco comunes: artralgia, mialgia, dolor de espalda, dolor musculoesquelético, osteoporosis, poliartritis

Trastornos en el Sistema Nervioso
Poco comunes: mareos, neuropatía periférica, parestesia, somnolencia, cefalea tensional, temblor

Trastornos Psiquiátricos
Poco comunes: depresión, insomnio, ansiedad

Trastornos Renales y Urinarios
Poco comunes: nefritis, nefrolitiasis, nocturia, insuficiencia renal, nefritis tubulointersticial.

Trastornos en el Sistema Reproductivo y Mamas
Poco comunes: ginecomastia

Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos
Poco comunes: epistaxis

Trastornos Cutáneos y del Tejido Subcutáneo
Poco comunes: lipodistrofia adquirida, rash, hiperhidrosis, dermatitis acneiforme, eritema, lipohipertrofia, sudoración nocturna, rash macular, rash maculopapular, rash pruritico, xerodermia, prurigo, lipoatrofia, prurito

Eventos Serios

Los siguientes eventos adversos clínicos serios relacionados con el medicamento se informaron en los estudios clínicos: gastritis, hepatitis, insuficiencia renal, herpes genital, sobredosis accidental.

Eventos adversos en pacientes sin previa exposición a tratamientos
La seguridad de ISENTRESS® se evaluó en paciente naïve, infectados con VIH en un estudio fase 3: STARTMRK (Protocolo 021) vs Efavirenz ambos en combinación con emtricitabina + Fumarato Disoproxil de Tenofovir y ONCEMRK (Protocolo 292) evaluó ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día versus ISENTRESS 400 mg dos veces al día, ambos en combinación con emtricitabina (+) fumarato Disoproxil de tenofovir.

STARTMRK (Protocolo 021): ISENTRESS® 400mg dos veces al día

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

La siguiente evaluación de seguridad de ISENTRESS® en pacientes sin previa exposición a tratamiento se basa en el Protocolo 021 (STARTMRK), un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado activo de pacientes con tratamiento naïve, con ISENTRESS® de 400 mg dos veces al día en combinación con una dosis fija de emtricitabina 200 mg (+) fumarato disoproxil de tenofovir 245 mg, (N=281) versus efavirenz (EFV) 600 mg a la hora de acostarse en combinación con emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir (N=282). Durante el tratamiento doble ciego, el seguimiento total para los pacientes con ISENTRESS® de 400 mg dos veces al día + emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir fue de 1104 pacientes-año y para los pacientes con efavirenz de 600 mg a la hora de acostarse + emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir fue de 1036 pacientes-año.

En el grupo que recibió ISENTRESS®, el número (%) de pacientes con eventos adversos clínicos y con eventos adversos relacionados al fármaco fue menos frecuente que en el grupo que recibió efavirenz, basado en los valores P nominales (0.325 y <0.001, respectivamente). En este estudio, las tasas de descontinuación de la terapia debido a eventos adversos (clínicos y del laboratorio) fueron de 5.0% en los pacientes que recibieron ISENTRESS® + emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir y de 10.0% en los pacientes que recibieron efavirenz + emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir

En el caso de los pacientes del grupo que recibió ISENTRESS® de 400 mg dos veces al día + emtricitabina (+) tenofovir y del grupo que recibió el comparador, efavirenz 600 mg a la hora de acostarse + emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir, los eventos adversos clínicos informados con mayor frecuencia (>10% en cualquier grupo), de todas las intensidades e independiente de la causalidad se muestran en el Tabla 6.

Tabla 6: Porcentaje de Pacientes con el Evento Adverso Informado con Mayor Frecuencia (>10%) de Todas las Intensidades* e Independiente de la Causalidad que se Produjeron en los Pacientes sin Previa Exposición a Tratamiento en Cualquier Grupo de Tratamiento

Clase de Órgano del Sistema, Eventos Adversos	Estudio Aleatorizado P021	
	ISENTRESS® 400 mg Dos veces al día + Emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir (n = 281)†	Efavirenz 600 mg (a la hora de acostarse) + Emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir (n = 282)†
	%	%
Trastornos Gastrointestinales		
Diarrea	25.6	27.0
Náuseas	16.7	14.5
Vómito	8.2	10.6
Trastornos Generales y Trastornos en el lugar de la Administración		
Fatiga	9.3	13.5
Pirexia	15.7	13.8
Infecciones e Infestaciones		
Influenza	11.7	13.5
Nasofaringitis	26.7	22.3
Infección respiratoria del tracto superior	21.4	20.2

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Artralgia	**8.5**	**11.7**
Dolor de espalda	**12.1**	**9.9**
Trastornos del Sistema Nervioso		
Mareos	**16.4**	**38.3**
Cefalea	**26.0**	**28.4**
Trastornos Psiquiátricos		
Sueños anormales	**8.2**	**13.1**
Ansiedad	**8.9**	**11.0**
Depresión	**10.3**	**11.7**
Insomnio	**15.7**	**14.9**
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos		
Tos	**16.7**	**12.1**
Trastornos Cutáneos y del Tejido Subcutáneo		
Rash	**7.8**	**13.8**

***Las intensidades se definen como: Leve (conciencia de un signo o síntoma, pero fácilmente tolerado); Moderada (incomodidad suficiente para causar interferencia con las actividades usuales); Severa (incapacidad con inhabilidad para trabajar o realizar las actividades usuales).**
†n=Número total de pacientes por grupo de tratamiento.

Eventos SNC

En los pacientes sin previa exposición a tratamiento (P021) los eventos adversos del sistema Nervioso Central (SNC), medidos por la proporción de pacientes con 1 o más síntomas SNC (descritos a continuación), fueron reportados significativamente con menos frecuencia en el grupo que recibió ISENTRESS® + emtricitabina (+) tenofovir en comparación con el grupo que recibió efavirenz + emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir , p <0.001, <0.001 y <0.001 para eventos acumulativos a lo largo de las Semanas 8, 48 y 96, respectivamente. El porcentaje de pacientes con 1 o más síntomas SNC en el grupo que recibió ISENTRESS® fue de 20.3% comparado con 52.1% del grupo que recibió efavirenz para la semana 8, y 26.3% comparado con 58.5% para la semana 48 y 28.8% comparado con 60.6% para la semana 96. Los eventos adversos SNC para este análisis fueron: mareos, insomnio, concentración afectada, somnolencia, depresión, pesadillas, estado de confusión, ideas suicidas, trastorno del sistema nervioso, trastorno psicótico, sueños anormales, intento de suicidio, psicosis aguda, delirio, nivel de conciencia deprimido, alucinación, alucinación auditiva, suicidio y depresión mayor.

Eventos Adversos Relacionados al medicamento

Los eventos adversos clínicos nombrados a continuación fueron considerados por los investigadores como de intensidad moderada a severa y de causalidad relacionada con ISENTRESS® o efavirenz solo o en combinación con emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir.

En la Tabla 7 se presentan los eventos adversos clínicos relacionados con el medicamento de intensidad moderada a severa que se produjeron en ≥2% de los pacientes adultos sin previa exposición a tratamiento en cualquier grupo de tratamiento.

Tabla 7: Porcentaje de Pacientes con Eventos Adversos Relacionados con el medicamento* de Intensidad Moderada a Severa que se Produjeron en ≥2% de

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Pacientes Adultos sin Previa Exposición a Tratamiento en Cualquier Grupo de Tratamiento**

Clase de Órgano del Sistema, Término Preferido	Estudio Aleatorizado P021	
	ISENTRESS® 400 mg Dos veces al día + Emtricitabina (+)fumarato disoproxil de tenofovir N = 281 %	Efavirenz 600 mg (a la hora de acostarse) + Emtricitabina (+)fumarato disoproxil de tenofovir N = 282
Trastornos Gastrointestinales		
Diarrea	1.1	2.8
Náuseas	2.8	3.5
Trastornos Generales y Trastornos en el lugar de la Administración		
Fatiga	1.8	2.8
Trastornos del Sistema Nervioso		
Mareos	1.8	6.4
Cefalea	3.9	5.0
Trastornos Psiquiátricos		
Insomnio	3.6	3.9
Trastornos Cutáneos y del Tejido Subcutáneo		
Rash	0.0	2.8
Rash Maculopapular	0.0	2.5
* Incluye eventos adversos al menos, posibles, probables, o al parecer muy relacionados con el fármaco **N=Número total de pacientes por grupo de tratamiento		

Los eventos adversos clínicos relacionados con el fármaco que se produjeron en menos del 2% de los pacientes sin previa exposición a tratamiento (n=281) que recibieron ISENTRESS® + emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir y tuvieron una intensidad de moderada a severa, figuran a continuación por Clases de Órgano del Sistema.

[Comunes (≥1/100, <1/10), Poco comunes (≥1/1,000, <1/100)]

Trastornos en la Sangre y Sistema Linfático
Poco comunes: dolor en los nódulos linfáticos, neutropenia, anemia, linfadenopatía.

Trastornos en el Oído y Laberinto
Poco comunes: tinnitus, vértigo

Trastornos Gastrointestinales
Comunes: diarrea, dolor abdominal

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Poco comunes: vomito, dolor abdominal superior, dispepsia, duodenitis erosiva, enfermedad del reflujo gastroesofágico, distensión abdominal.

Trastornos Generales y condiciones en el sitio de Administración
Comunes: fatiga, astenia
Poco comunes: masa submandibular

Trastornos hepatobiliares
Poco comunes: hepatitis alcohólica

Trastornos en el Sistema Inmunológico
Poco comunes: síndrome de reconstitución inmune
Infecciones e Infestaciones
Poco comunes: herpes zoster, gastroenteritis, foliculitis, absceso en los nodos linfáticos

Trastornos en el Metabolismo y Nutrición
Poco comunes: disminución del apetito, hipercolesterolemia, trastorno de grasa corporal

Trastornos Musculoesqueléticos y en el Tejido Conectivo
Poco comunes: artritis, dolor de cuello

Trastornos en el Sistema Nervioso
Comunes: mareos
Poco comunes: hipersomnia, somnolencia, deterioro de la memoria

Trastornos Psiquiátricos
Comunes: sueños anormales, pesadillas, depresión
Poco comunes: ansiedad, desorden mental, estado de confusión, depresión mayor, intento de suicidio.

Trastornos Renales y Urinarios
Comunes: nefrolitiasis

Trastornos en el Sistema Reproductivo y Mamas
Poco comunes: disfunción eréctil

Trastornos Cutáneos y del Tejido Subcutáneo
Poco comunes: acné, alopecia, lesiones de la piel, lipoatrofia

Eventos Serios

Los siguientes eventos adversos serios relacionados con el fármaco fueron reportados en el estudio clínico P021, en pacientes sin previa exposición a tratamiento que recibieron ISENTRESS® + emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir: anemia, síndrome de reconstitución inmune, desorden mental, intento de suicidio, depresión.

ONCEMRK (Protocolo 292; ISENTRESS 1200 mg [2 x 600 mg] una vez al día)

La seguridad de ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado y activo en 797 VIH-1 sin tratamiento previo pacientes infectados, comparando 531 pacientes que recibieron ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día con 266 pacientes que recibieron ISENTRESS 400 mg dos veces al día, cada uno en combinación con emtricitabina (+) fumarato

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Disoproxil de tenofovir. El seguimiento total para pacientes con ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día fue de 913.3 pacientes-año y para ISENTRESS 400 mg dos veces al día fue de 450.1 pacientes-año.

La proporción de pacientes con experiencias adversas clínicas y de laboratorio relacionadas con el fármaco en el grupo que recibió ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día, y el grupo que recibió ISENTRESS 400 mg dos veces al día fueron generalmente similares (26.0%, 1.3% versus 26.7%, 2.3%, respectivamente).

Las tasas de interrupción de la terapia debido a experiencias adversas clínicas y de laboratorio fueron de 0.9% y 0.4% en pacientes que recibieron ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día y 2.3% y 0% en pacientes que recibieron ISENTRESS 400 mg dos veces al día.

Las experiencias adversas clínicas más comúnmente reportadas (> 10% en cualquier grupo de tratamiento), de todas las intensidades e independientemente de la causalidad, respectivamente, fueron dolor de cabeza (16.0% versus 13.9%), náuseas (13.6% versus 12.8%), diarrea (13.4% versus 12.8%), infección del tracto respiratorio superior (12.6% versus 10.2%) y nasofaringitis (12.2% versus 9.8%).

No hubo reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento de intensidad moderada a severa que ocurrieron en ≥2% de los pacientes informados en cualquiera de los grupos de tratamiento.

Las tasas de experiencias adversas clínicas graves fueron similares entre los pacientes que recibieron ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día y en los pacientes que recibieron ISENTRESS 400 mg dos veces al día (9.2% versus 15.8%, respectivamente). Las tasas de experiencias adversas clínicas relacionadas con medicamentos graves también fueron similares entre los grupos de tratamiento (0.2% versus 0.8%, respectivamente).

Eventos adversos seleccionados – adultos

Se informó de la aparición de cáncer en pacientes con exposición a tratamientos que iniciaron ISENTRESS® o placebo, ambos con OBT, y en pacientes sin previa exposición a tratamiento que iniciaron ISENTRESS® o efavirenz, ambos con emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir; varios fueron recurrentes. Los tipos y tasas de tipos específicos de cáncer fueron los esperados en una población altamente inmunodeficiente (muchos tenían recuentos de células CD4+ inferiores a 50 células/mm^3 y la mayoría tenía un diagnóstico previo de SIDA). En estos estudios, el riesgo de desarrollar cáncer es similar en el grupo que recibió ISENTRESS® y en el grupo que recibió el comparador.

Se observaron anormalidades en los resultados de laboratorio de la creatina quinasa grado 2-4 en pacientes tratados con ISENTRESS® (ver tabla 8). Miopatía y rabdomiólisis han sido reportadas. Se debe usar con precaución en pacientes con mayor riesgo de sufrir miopatía o rabdomiólisis, como pacientes que reciban medicamentos concomitantes conocidos como causantes de estas condiciones.

Se observó rash más comúnmente en pacientes con exposición a tratamientos que recibieron regímenes que contenían ISENTRESS® + darunavir comprado con los pacientes que recibieron ISENTRESS® sin darunavir o darunavir sin ISENTRESS®. Sin embargo, el rash que fue considerado relacionado al medicamento se observó en tasas similares para los tres grupos. Este rash tuvo una severidad de leve a moderado y no limito la terapia, no se dio ninguna descontinuación del tratamiento debido al rash. Se

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

observó rash menos comúnmente en los pacientes sin exposición previa a tratamiento que recibieron ISENTRESS® comparado con efavirenz, cada uno en combinación con emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir
Pacientes con condiciones coexistentes

Pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B y/o de la hepatitis C

En estudios fase III de ISENTRESS®, se permitió enrolar pacientes con hepatitis B y/o hepatitis C crónica (pero no aguda), siempre que las pruebas de función hepática basales no excedieran en 5 veces el límite superior normal. En los estudios de tratamiento de pacientes experimentados BENCHMRK 1 y BENCHMRK 2 (protocolo 018 y 019), 16% de todos los pacientes (114/699) estaban coinfectados; en los estudios de tratamiento de pacientes sin exposición previa a tratamientos, STARTMRK (protocolo 021) y ONCEMRK (protocolo 292), 6% (34/563) y 2,9% (23/797), respectivamente estaban coinfectados. En general, el perfil de seguridad de ISENTRESS® en pacientes con coinfección de hepatitis B y/o hepatitis C fue similar al de los pacientes sin coinfección de hepatitis B y/o C, aunque los índices de anormalidades en los resultados de laboratorio de AST y ALT fueron un tanto mayores en el subgrupo con coinfección de hepatitis B y/o hepatitis C para ambos grupos de tratamiento.

Experiencias adversas pediátricas

2 a 18 Años de edad

ISENTRESS® ha sido estudiado en 126 pacientes niños y adolescentes de 2 a 18 años infectados con VIH-1, que han recibido tratamiento antirretroviral, en combinación con otros agentes anti-retrovirales, en el estudio IMPACT. De los 126 pacientes, 96 recibieron la dosis recomendada de ISENTRESS®.

En estos 96 niños y adolescentes, la frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas relacionadas con el medicamento hasta la semana 24 fueron comparables con aquellas observadas en adultos.

Un paciente experimentó reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento de Grado 3, hiperactividad psicomotora, comportamiento anormal e insomnio; un paciente experimentó una reacción adversa grave Grado 2, rash alérgico.

Un paciente experimentó anormalidades relacionadas con el medicamento en pruebas de laboratorio, AST de Grado 4, y ALT de Grado 3 las cuales fueron consideradas graves.

4 semanas a menos de 2 años de edad

ISENTRESS® ha sido también estudiado en 26 infantes y niños de 4 semanas a menos de 2 años de edad infectados con VIH-1, en combinación con otros agentes antirretrovirales en IMPAACT P1066

En estos 26 infantes y niños, la frecuencia, el tipo y la severidad del evento adverso relacionado con el medicamento hasta la semana 48 fueron comparables a aquellos observados en adultos.

Un paciente experimento un rash alérgico relacionado al medicamento serio grado 3 que resulto en la descontinuación del tratamiento.

Neonatos expuestos al VIH-1

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

En 42 neonatos tratados con ISENTRESS durante hasta 6 semanas desde el nacimiento, y seguidos durante un total de 24 semanas, en IMPAACT P1110 (ver USO PEDIÁTRICO) no hubo experiencias clínicas adversas relacionadas con los medicamentos y tres relacionados con los medicamentos. Experiencias adversas de laboratorio (una una neutropenia transitoria de grado 4 en un sujeto que recibe régimen que contiene zidovudina para la profilaxis de la transmisión maternoinfantil (PTMI) y dos elevaciones de bilirrubina (una cada una, Grado 1 y Grado 2) consideradas no graves y que no requieren una terapia específica). El perfil de seguridad en neonatos fue generalmente similar al observado en pacientes mayores tratados con ISENTRESS. No se observaron diferencias clínicamente significativas en el perfil de eventos adversos de los recién nacidos en comparación con los adultos.

Experiencia posmercadeo

Los siguientes eventos adversos adicionales han sido reportados en experiencia posmercadeo sin tener en cuenta la causalidad:

Trastornos en la Sangre y Sistema Linfático
Trombocitopenia

Trastornos Hepatobiliares
Falla hepática (con y sin hipersensibilidad asociada) en pacientes con enfermedad hepática subyacente y/o medicamentos concomitantes.

Trastornos Musculoesqueléticos y en el Tejido Conectivo
Rabdomiolisis

Trastornos en sistema nervioso central
Ataxia cerebelar.

Trastornos Psiquiátricos
Depresión (particularmente en pacientes con una historia preexistente de enfermedad psiquiátrica), incluidas ideas y comportamientos suicidas

Trastornos Cutáneos y del Tejido Subcutáneo
Síndrome de Stevens-Johnson, rash con eosinofilia del medicamento y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés).

Hallazgos de las pruebas de laboratorio
Anormalidades de Laboratorio

Pacientes experimentados

En la Tabla 8 se presentan los porcentajes de pacientes adultos con exposición previa a tratamientos y que recibieron ISENTRESS® de 400 mg dos veces al día o placebo (ambos con OBT) en los estudios P018 y P019 con anormalidades de laboratorio seleccionadas de Grado 2 a 4, las cuales representan un empeoramiento con respecto a la basal.

Tabla 8: Anormalidades de Laboratorio Seleccionadas de Grado 2 a 4 Informadas en Pacientes con Exposición a Tratamientos

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Término Preferido del Parámetro de Laboratorio (Unidad)	Límite	Estudios aleatorizados P018 y P019 ISENTRESS® de 400 mg dos veces al dia + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
Química Sanguínea			
Prueba de glucosa sérica (no aleatorizada) en ayunas (mg/dL)			
Grado 2	126 – 250	11.3 %	7.5%
Grado 3	251 – 500	2.9 %	1.3%
Grado 4	>500	0.0 %	0.0%
Bilirrubina total sérica			
Grado 2	1.6 - 2.5 x ULN	5.6 %	3.0%
Grado 3	2.6 - 5.0 x ULN	3.0 %	2.5%
Grado 4	>5.0 x ULN	0.9 %	0.0%
Aspartato aminotransferasa sérica			
Grado 2	2.6 - 5.0 x ULN	9.5 %	8.5%
Grado 3	5.1 - 10.0 x ULN	4.3 %	3.0%
Grado 4	>10.0 x ULN	0.7 %	1.3%
Alanina aminotransferasa sérica			
Grado 2	2.6 - 5.0 x ULN	10.8 %	9.7%
Grado 3	5.1 - 10.0 x ULN	4.8 %	2.5%
Grado 4	>10.0 x ULN	1.3 %	1.7%
Fosfatasa alcalina sérica			
Grado 2	2.6 - 5.0 x ULN	2.2 %	0.4%
Grado 3	5.1 - 10.0 x ULN	0.4 %	1.3%
Grado 4	>10.0 x ULN	0.7 %	0.4%
Creatina Quinasa sérica			
Grado 2	6.0 - 9.9 x ULN	2.6 %	2.1%
Grado 3	10.0 - 19.9 x ULN	4.1 %	2.5%
Grado 4	>20.0 x ULN	3.0	1.3%

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

	%
ULN = Rango del límite superior normal por sus siglas en inglés.	

Pacientes sin exposición a tratamiento previo

STARTMRK (Protocolo 021; ISENTRESS® 400mg dos veces al día)

En la Tabla 8 se presentan los porcentajes de pacientes adultos sin exposición previa a tratamiento y que recibieron ISENTRESS® de 400 mg dos veces al día o efavirenz (ambos con emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir) en el estudio P021 con anormalidades de laboratorio seleccionadas de Grado 2 a 4, las cuales representan un empeoramiento con respecto a la basal.

Tabla 8: Anormalidades de Laboratorio Seleccionadas de Grado 2 a 4 Informadas en Pacientes sin Previa Exposición a Tratamientos

		Estudio aleatorizado P021	
Término Preferido del Parámetro de Laboratorio (Unidad)	Límite	ISENTRESS® de 400 mg dos veces al día + emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir (n = 281)	Efavirenz de 600 mg (a la hora de acostarse) + emtricitabina (+)fumarato disoproxil de tenofovir (n = 282)
Química Sanguínea			
Prueba de glucosa sérica (no aleatorizada) en ayunas (mg/dL)			
Grado 2	126 – 250	6.6%	6.0%
Grado 3	251 – 500	1.8%	0.8%
Grado 4	>500	0.0%	0.0%
Bilirrubina total sérica			
Grado 2	1.6 - 2.5 x ULN	4.6%	0.4%
Grado 3	2.6 - 5.0 x ULN	0.7%	0.0%
Grado 4	>5.0 x ULN	0.4%	0.0%
Aspartato aminotransferasa sérica			
Grado 2	2.6 - 5.0 x ULN	7.5%	10.4%
Grado 3	5.1 - 10.0 x ULN	4.6%	2.9%
Grado 4	>10.0 x ULN	1.1%	0.4%
Alanina aminotransferasa sérica			

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Grado 2	**2.6 - 5.0 x ULN**	**11.0%**	**11.8%**
Grado 3	**5.1 - 10.0 x ULN**	**1.8%**	**2.2%**
Grado 4	**>10.0 x ULN**	**1.8%**	**0.7%**
Fosfatasa alcalina sérica			
Grado 2	**2.6 - 5.0 x ULN**	**1.1%**	**3.2%**
Grado 3	**5.1 - 10.0 x ULN**	**0.0%**	**0.7%**
Grado 4	**>10.0 x ULN**	**0.4%**	**0.4%**
ULN = Rango del límite superior normal por sus siglas en inglés.			

Lípidos, Cambio con respecto a la Basal

En la Tabla 10 se muestran los cambios en los lípidos en ayunas con respecto a la basal, para el estudio P021.

Tabla 10: Valores Lipídicos (P021), Cambio en lípidos séricos con respecto a la Basal a la semana 240

Término Preferido del Parámetro de Laboratorio (Unidad)	**ISENTRESS® 400 mg dos veces al día N = 207**		**Efavirenz 600 mg a la hora de acostarse N = 187**	
		Cambio con respecto a la Basal a la semana 240		**Cambio con respecto a la Basal a la Semana 240**
	Promedio Basal	**Cambio Promedio (95% CI)†**	**Promedio Basal**	**Cambio Promedio (95% CI)†**
Colesterol Total (mg/dL)‡	**158.8**	**16.0 (11.5,20.6)**	**157.1**	**44.0(37.7,50.4)**
Colesterol-HDL (mg/dL)‡	**37.9**	**5.7 (4.3, 6.9)**	**38.4**	**12.6 (10.9, 14.4)**
Colesterol-LDL (mg/dL)‡	**96.2**	**9.92 (6.1, 13.8)**	**92.5**	**25.4 (20.1, 30.7)**
Triglicéridos (mg/dL)‡	**128.3**	**1.5 (-9.9, 13.0)**	**140.6**	**37.3 (14.3, 60.2)**
Total: índice de C-HDL	**4.4**	**-0.2 (-0.4, -0.1)**	**4.4**	**0.1 (-0.3, 0.2)**
No-C-HDL (mg/dL)	**121.0**	**10.3 (6.13, 14.6)**	**118.7**	**31.4 (25.1, 37.7)**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

†Dentro del grupo el 95% de CIs fueron basados en una distribución t.
‡Pruebas de laboratorio en ayunas (no aleatorizado) en 240 semanas.
Notas:
ISENTRESS® y efavirenz fueron administrados con emtricitabina (+) fumarato disoproxil de tenofovir
N = Número total de sujetos por grupo de tratamiento con al menos un resultado de la prueba de lípidos, disponible. El análisis se basa en todos los datos disponibles.
P≤0.001 para la comparación de ISENTRESS® vs. efavirenz, excepto el Total: índice de C-HDL (valor p=0.061) y Triglicéridos (valor p=0.004).
La última aproximación Obs. Llevada adelante (LOCF por sus siglas en inglés) es aplicada para los datos faltantes cuando se debe a un incremento en los lípidos (por ejemplo el uso de la terapia de rescate).

ONCEMRK (Protocolo 292; ISENTRESS 1200 mg [2 x 600 mg] una vez al día)

Los porcentajes de pacientes que reciben ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día o ISENTRESS 400 mg dos veces al día en ONCEMRK (P292) con anormalidades de laboratorio seleccionadas de Grado 2 a 4 que representan un Grado de empeoramiento desde el inicio se presentan en la Tabla 11.

Table 11: Anormalidades de laboratorio seleccionadas reportadas de grados 2 a 4 en pacientes Naive

Parámetros de Laboratorio Terminos preferido	Límite	Estudio randomizado P292	
		Raltegravir 1200mg una vez al día (N=531)	Raltegravir 400mg dos veces al día (N=266)
Hematología			
Neutrofilis 10[3]/microL Grado 2 Grado 3 Grado 4	0.75-0.999 0.50-0.749 <0.50	1.5% 1.3% 0.2%	0.8% 1.1% 0.0%
Plaquetas 10[3]/microL Grado 2 Grado 3 Grado 4	50-99.999 25-49.999 <25	1.1% 0.0% 0.0%	0.4% 0.0% 0.4%
Resultados químicos			

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Bilirrubina total **Grado 2** **Grado 3** **Grado 4**	**1.6-2.5 x ULN** **2.6-5.0 x ULN** **>5.0 x ULN**	**2.8%** **0.6%** **0.2%**	**1.5%** **0.4%** **0.0%**
Creatinina **Grado 2** **Grado 3** **Grado 4**	**1.4-1.8 x ULN** **1.9-3.4 x ULN** **≥3.5 x ULN**	**0.0%** **0.0%** **0.0%**	**0.4%** **0.0%** **0.0%**
Aspartato aminotransferasa **Grado 2** **Grado 3** **Grado 4**	**2.6-5.0 x ULN** **5.1-10.0 x ULN** **>10.0 x ULN**	**4.5%** **2.1%** **0.6%**	**2.6%** **0.4%** **0.4%**
Alanino aminotransferasa **Grado 2** **Grado 3** **Grado 4**	**2.6-5.0 x ULN** **5.1-10.0 x ULN** **>10.0 x ULN**	**4.2%** **1.1%** **1.1%**	**1.5%** **0.4%** **0.4%**
Alcalino fosfatasa **Grado 2** **Grado 3** **Grado 4**	**2.6-5.0 x ULN** **5.1-10.0 x ULN** **>10.0 x ULN**	**1.1%** **0.2%** **0.0%**	**0.0%** **0.0%** **0.0%**
Lipasa **Grado 2** **Grado 3** **Grado 4**	**1.6-3.0 x ULN** **3.1-5.0 x ULN** **>5.0 x ULN**	**7.0%** **1.5%** **1.7%**	**5.3%** **0.8%** **0.8%**
Creatinina Quinasa **Grado 2** **Grado 3** **Grado 4**	**6.0-9.9 x ULN** **10.0-19.9 x ULN** **≥ 20.0 x ULN**	**4.3%** **3.2%** **3.4%**	**4.9%** **2.6%** **1.9%**
ULN = Límite superior del rango normal **Nota: Raltegravir 1200 mg una vez al día y raltegravir 400 mg dos veces al día se administraron con TRUVADA.**			

Nuevas interacciones:

Efecto de Raltegravir en la farmacocinética de otros agentes

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Raltegravir no inhibe (IC_{50}>100 µM) al CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A *in vitro*. Además, *in vitro*, raltegravir no indujo al CYP3A4. Un estudio de interacción farmacológica con midazolam confirmó la baja propensión de raltegravir a alterar la farmacocinética de agentes metabolizados por el CYP3A4 *in vivo*, demostrando una falta de efecto significativo de raltegravir sobre la farmacocinética de midazolam, un sustrato sensible del CYP3A4.

De manera similar, raltegravir no es un inhibidor (IC_{50}>50 µM) de las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT) probadas (UGT1A1, UGT2B7), y raltegravir no inhibe el transporte mediado por la P-glucoproteína. De acuerdo con esta información, no se espera que ISENTRESS® afecte la farmacocinética de fármacos que son sustratos de estas enzimas o P-glucoproteína (por ejemplo, inhibidores de la proteasa, NNRTIs, metadona, analgésicos opioides, estatinas, antifúngicos azoles, inhibidores de la bomba de protones y agentes contra la disfunción eréctil).

En estudios de interacción farmacológica, raltegravir en una dosis de 400mg dos veces al día no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de los siguientes fármacos: anticonceptivos hormonales, metadona, maraviroc, tenofovir, midazolam, lamivudina, etravirina, darunavir/ritonavir y boceprevir. En un estudio de interacción farmacológica de dosis múltiple, los valores ABC de etinil estradiol y norelgestromina fueron 98% y 114%, respectivamente, cuando se administraron simultáneamente con raltegravir comparados a cuando se administraron sin raltegravir. En un estudio de interacción farmacológica de dosis múltiple, el ABC y las concentraciones mínimas de tenofovir, al ser coadministrado con raltegravir, fueron del 90% y 87% de los valores obtenidos con la monoterapia con fumarato Disoproxil de tenofovir. En otro estudio de interacción farmacológica, el ABC de midazolam en coadministración fue del 92% del valor obtenido con midazolam solo. En un estudio de Fase II, la farmacocinética de lamivudina fue similar en pacientes que recibieron combinaciones con raltegravir frente a combinaciones con efavirenz. Los resultados de los estudios clínicos realizados para ISENTRESS 400 mg dos veces al día para evaluar el efecto si raltegravir en medicamentos coadministrados y presentados en la Tabla 4 se pueden extender a raltegravir 1200 mg una vez al día, a menos que se indique lo contrario.

Efecto de Otros Agentes sobre la Farmacocinética de Raltegravir

Raltegravir no es un sustrato de las enzimas citocromp P450 (CYP). Según estudios in vivo e in vitro, raltegravir se elimina principalmente por el metabolismo a través de una vía de glucuronidación mediada por UGT1A1.

Inductores de enzimas de metabolismo de medicamentos

La coadministración de ISENTRESS® en un dosis de 400mg dos veces al día con fármacos que son potentes inductores de UGT1A1, tales como rifampicina (un inductor de numerosas enzimas metabolizantes del fármaco), reduce las concentraciones plasmáticas de Raltegravir. Se debería tener precaución al administrar simultáneamente ISENTRESS® con rifampicina u otros inductores fuertes de la UGT1A1. No se conoce el impacto de otros potentes inductores de enzimas que metabolizan fármacos como fenitoína y fenobarbital sobre UGT1A1. Otros inductores menos potentes (por ejemplo, efavirenz, nevirapina, rifabutina, glucocorticoides, hierba de St. John, pioglitazona) pueden ser utilizados con la dosis recomendada de ISENTRESS®.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Se desconoce el impacto de los fármacos que son inductores potentes de UGT1A1 como la rifampicina en ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día, pero es probable que la administración conjunta disminuya los niveles mínimos de raltegravir en función de la reducción en las concentraciones mínimas observadas con ISENTRESS 400 mg dos veces al día; por lo tanto, no se recomienda la administración conjunta con ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día. Se desconoce el impacto de otros inductores potentes de las enzimas metabolizadoras de fármacos, como la fenitoína y el fenobarbital, en UGT1A1, por lo que no se recomienda la administración conjunta con ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día. En estudios de interacción farmacológica, efavirenz no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día, por lo tanto, otros inductores menos potentes (p. Ej., Efavirenz, nevirapina, rifabutina, glucocorticoides, hierba de San Juan, pioglitazone) puede usarse con ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día.C

Inhibidores de UGT1A1

La coadministración de ISENTRESS® con fármacos que se sabe que son potentes inhibidores de UGT1A1 (por ejemplo, atazanavir) incrementa los niveles plasmáticos de ISENTRESS®. Sin embargo, el grado del aumento es moderado y la terapia combinada con estos inhibidores fue bien tolerada en los estudios clínicos, de tal manera que no se requiere ningún ajuste de la dosis.

La administración conjunta de atazanavir con ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día aumentó significativamente los niveles plasmáticos de raltegravir, por lo tanto, no se recomienda la administración conjunta de ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día y atazanavir

Antiácidos

La administración simultánea de ISENTRESS® con antiácidos que contienen cationes metálicos divalentes puede reducir la absorción de raltegravir por quelación, resultando en una disminución de los niveles plasmáticos de raltegravir. Tomando un antiácido con aluminio y magnesio dentro de 6 horas de la administración de ISENTRESS® se disminuyen significativamente los niveles plasmáticos de raltegravir. Por tanto, la administración concomitante de ISENTRESS® y antiácidos que contienen aluminio y/o magnesio no está recomendada. La administración concomitante de ISENTRESS® con un antiácido de carbonato de calcio redujo los niveles plasmáticos de raltegravir; sin embargo, esta interacción no es considerada clínicamente significativa. Por tanto, cuando ISENTRESS® es administrado simultáneamente con antiácidos que contienen carbonato de calcio, no se recomienda un ajuste en la dosis.

La administración conjunta de ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día con antiácidos que contienen aluminio / magnesio y carbonato de calcio puede dar lugar a reducciones clínicamente significativas en los niveles plasmáticos mínimos de raltegravir. En base a estos hallazgos, no se recomienda la administración conjunta de antiácidos que contengan aluminio / magnesio y carbonato de calcio con ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día.

Agentes que incrementan el pH Gástrico

La administración simultánea de ISENTRESS® con medicamentos que se conoce que incrementan el pH gástrico (por ejemplo, omeprazol) puede incrementar los niveles plasmáticos de ISENTRESS® basados en la gran solubilidad de ISENTRESS® a un pH alto. En los protocolos 018 y 019 se observaron perfiles de seguridad comparables en

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

pacientes que recibieron ISENTRESS® en combinación con inhibidores de la bomba de protones o bloqueadores H2. Basados en estos datos, los inhibidores de la bomba de protones y los bloqueadores H2 pueden ser coadministrados con ISENTRESS® sin ajuste en la dosis.

El análisis farmacocinético poblacional de ONCEMRK (Protocolo 292) mostró que la administración conjunta de ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día con PPI o bloqueadores H2 no produjo cambios estadísticamente significativos en la farmacocinética de raltegravir. Se obtuvieron resultados comparables de eficacia y seguridad en ausencia o presencia de estos agentes de alteración del pH gástrico. En base a estos datos, los inhibidores de la bomba de protones y los bloqueadores H2 pueden coadministrarse con ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día.

Consideraciones adicionales

En estudios de interacción farmacológica, atazanavir, efavirenz, ritonavir, tenofovir y tipranavir/ritonavir no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de raltegravir. Rifampicina, que es un fuerte inductor de las enzimas metabolizantes del fármaco, provocó una disminución en los niveles mínimos de raltegravir.

No se han realizado estudios para evaluar las interacciones farmacológicas de ritonavir, tipranavir / ritonavir, boceprevir o etravirina con ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día. Mientras que las magnitudes de cambio en la exposición a raltegravir de ISENTRESS 400 mg dos veces al día por ritonavir, boceprevir o etravirina fueron pequeñas, el impacto de tipranavir / ritonavir fue mayor (GMR Ctrough = 0.45, GMR AUC = 0.76). No se recomienda la administración conjunta de ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día y tipranavir / ritonavir.

Estudios previos de ISENTRESS 400 mg dos veces al día mostraron que la administración conjunta de fumarato Disoproxil de de tenofovir (un componente de TRUVADATM) aumentó la exposición a raltegravir. TRUVADA fue identificado para aumentar la biodisponibilidad de raltegravir 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día en un 12%, sin embargo, su impacto no es clínicamente significativo, por lo tanto, se permite la administración conjunta de TRUVADA e ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día.

Todos los estudios de Interacción fueron realizados en adultos. Las interacciones de medicamentos están descritas en la tabla 4.

Tabla 4: Efecto de Otros Agentes sobre la Farmacocinética de Raltegravir en adultos

Fármaco Coadministrado	Dosis/Programa del Fármaco Coadministrado	Dosis/Programa de Raltegravir	Tasa (Intervalo de Confianza del 90%) de los Parámetros Farmacocinéticos de Raltegravir con/sin un Fármaco Coadministrado; Sin Efecto = 1.00			
			n	C_{max}	ABC	C_{min}

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

antiácido de aluminio e hidróxido de magnesio	20 mL dosis única administrada con raltegravir	400 mg dos veces al día	25	0.56 (0.42, 0.73)	0.51 (0.40, 0.65)	0.37 (0.29, 0.48)
	20 mL dosis única administrada 2 horas antes de raltegravir		23	0.49 (0.33, 0.71)	0.49 (0.35, 0.67)	0.44 (0.34, 0.55)
	20 mL dosis única administrada 2 horas después de raltegravir		23	0.78 (0.53, 1.13)	0.70 (0.50, 0.96)	0.43 (0.34, 0.55)
	20 mL dosis única administrada 6 horas antes de raltegravir		16	0.90 (0.58, 1.40)	0.87 (0.64, 1.18)	0.50 (0.39, 0.65)
	20 mL dosis única administrada 6 horas después de raltegravir		16	0.90 (0.58, 1.41)	0.89 (0.64, 1.22)	0.51 (0.40, 0.64)
Atazanavir	400 mg diarios	100 mg en dosis única	10	1.53 (1.11, 2.12)	1.72 (1.47, 2.02)	1.95 (1.30, 2.92)
atazanavir/ritonavir	300 mg/100 mg diarios	400 mg dos veces al día	10	1.24 (0.87, 1.77)	1.41 (1.12, 1.78)	1.77 (1.39, 2.25)
Boceprevir	800 mg tres veces al día	400 mg en dosis única	22	1.11 (0.91, 1.36)	1.04 (0.88, 1.22)	0.75 (0.45, 1.23)
antiácido de carbonato de calcio	3000 mg dosis única	400 mg dos veces al día	24	0.48 (0.36, 0.63)	0.45 (0.35, 0.57)	0.68 (0.53, 0.87)
darunavir/ ritonavir	600 mg/100 mg dos veces al día	400 mg dos veces al día	6	0.67 (0.33, 1.37)	0.71 (0.38, 1.33)	1.38 (0.16, 12.12)
Efavirenz	600 mg diarios	400 mg en dosis única	9	0.64 (0.41, 0.98)	0.64 (0.52, 0.80)	0.79 (0.49, 1.28)
Etravirina	200 mg dos veces al día	400 mg dos veces al día	19	0.89 (0.68, 1.15)	0.90 (0.68, 1.18)	0.66 (0.34, 1.26)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Omeprazol	**20 mg diarios**	**400 mg en dosis única**	**14**	**4.15 (2.82, 6.10)**	**3.12 (2.13, 4.56)**	**1.46 (1.10, 1.93)**
Rifampicina	**600 mg diarios**	**400 mg en dosis única**	**9**	**0.62 (0.37, 1.04)**	**0.60 (0.39, 0.91)**	**0.39 (0.30, 0.51)**
Rifampicina	**600 mg diarios**	**800 mg dos veces al día**	**14**	**1.62* (1.12, 2.33)**	**1.27* (0.94, 1.71)**	**0.47* (0.36, 0.61)**
Ritonavir	**100 mg dos veces al día**	**400 mg en dosis única**	**10**	**0.76 (0.55, 1.04)**	**0.84 (0.70, 1.01)**	**0.99 (0.70, 1.40)**
Fumarato Disoproxil de Tenofovir	**300 mg diarios**	**400 mg dos veces al día**	**9**	**1.64 (1.16, 2.32)**	**1.49 (1.15, 1.94)**	**1.03 (0.73, 1.45)**
tipranavir/ ritonavir	**500 mg/200 mg dos veces al día**	**400 mg dos veces al día**	**15**	**0.82 (0.46, 1.46)**	**0.76 (0.49, 1.19)**	**0.45 (0.31, 0.66)**
***Comparado con la administración única de 400 mg dos veces al día**						

3.1.9.19 EDURANT® TABLETAS RECUBIERTAS DE 25 MG

Expediente : 20037630
Radicado : 20191190682
Fecha : 27/09/2019
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 25 mg de Rilpivirina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:
En combinación con otros medicamentos antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH 1) en pacientes adultos que nunca antes han recibido tratamiento antirretroviral y cuya carga viral esté por debajo de 100.000 copias/ ml de HIV/1RNA.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad a la rilpivirina o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias: deberá aconsejarse a los pacientes que la terapia antirretroviral actual no cura la infección por el VIH y no se ha probado que prevenga la transmisión del VIH a otra persona a través de la sangre o el contacto sexual. Deberán seguir empleando las precauciones usuales para prevenir la transmisión del VIH. Falla virológica y desarrollo de resistencia. Interacciones con medicamentos. Redistribución de la grasa. Síndrome de reconstitución inmunológica. No utilizar en pacientes con cargas virales por encima de

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

100.000 copias/ ml de HIV/1RNA. La asociación lamivudina/emtricitabina con rilpivirina incrementa la posibilidad de resistencia viral

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 23 de Abril 2019
- Información para Prescribir Versión 23 de Abril 2019

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto Versión 23 de Abril 2019**
- **Información para Prescribir Versión 23 de Abril 2019**

Nueva dosificación:

Posología y Administración

EDURANT® siempre se tiene que dar en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.

Posología - Adultos

La dosis recomendada de EDURANT® es una tableta de 25 mg una vez al día por vía oral con una comida.

Ajuste de la dosis

Para los pacientes que reciben concomitantemente rifabutina, la dosis de EDURANT® debe aumentarse a 50 mg (dos tabletas de 25 mg cada uno) una vez al día, tomada con una comida. Cuando se suspenda la coadministración de rifabutina, la dosis de EDURANT® debe reducirse a 25 mg una vez al día, tomada con una comida.

Embarazo y Post-parto

La dosis recomendada de EDURANT® en pacientes embarazadas es una tableta de 25 mg una vez al día tomada por vía oral con una comida. Se observaron exposiciones más bajas de rilpivirina durante el embarazo, por lo tanto, la carga viral debe moniorerase de cerca.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Dosis omitidas

Si el paciente olvida una dosis de EDURANT® dentro de las 12 horas posteriores a la hora habitual de administración, debe tomar EDURANT® con una comida tan pronto como sea posible y luego tomar la siguiente dosis de EDURANT® a la hora programada regularmente. Si un paciente olvida una dosis de EDURANT® por más de 12 horas, no debe tomar la dosis olvidada, sino que debe reanudar el horario de dosificación habitual.

Poblaciones especiales

Pediatría (17 años y mayores)

La seguridad y la eficacia de EDURANT® en adolescentes y niños se encuentran en investigación. El tratamiento con EDURANT® no se recomienda en estas poblaciones.

Ancianos (65 años y mayores)

No se requiere ajustar la dosis de EDURANT® en los pacientes ancianos.

Insuficiencia renal

No se requiere ajustar la dosis de EDURANT® en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajustar la dosis de EDURANT® en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (puntuación Child-Pugh A o B). EDURANT® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa (puntuación Child-Pugh C).

Nuevas contraindicaciones

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la rilpivirina o a cualquiera de los excipientes.

EDURANT® no debe ser co-administrado con los siguientes medicamentos, ya que pueden ocurrir disminuciones significativas de las concentraciones plasmaticas de rilpivirina (debido a la inducción de la enzima CYP3A o el incremento del pH gástrico), que puede conllevar a pérdida del efecto terapéutico de EDURANT®:

- **Los anticonvulsivantes carbamazepina, ozcarbazepine, fenobarbital, fenitoína.**
- **Los antimicobacteiranos, rifampicina y rifapentina.**
- **Los inhibidores de la bomba de protones, como omeprazol, esomeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, rabeprazol.**
- **El glucocorticoide sistémico dexametazona, excepto como tratamiento de una sola dosis.**
- **Hierba de San Juan (Hypericum perforatum**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Nuevas precauciones o advertencias:

Advertencias y precauciones

Debe advertirse a los pacientes que la terapia antirretroviral actual no cura la infección por el VIH y no se ha probado que prevenga la transmisión del VIH a otra persona a través de la sangre o el contacto sexual. Se debe continuar empleando las precauciones apropiadas para prevenir la transmisión del VIH.

Fracaso virológico y desarrollo de resistencia

En el análisis agrupado de los estudios de fase III, durante 96 semanas, los pacientes tratados con EDURANT® con una carga viral basal > 100000 copias de ARN del VIH-1/mL tuvieron un mayor riesgo de fracaso virológico comparados con los pacientes con una carga viral basal ≤ 100000 copias de ARN del VIH-1/mL. El mayor riesgo del fracaso virológico para los pacientes en el grupo de EDURANT® se observó en las primeras 48 semanas de estos estudios mientras que tasas menores de fracaso virológico, similares entre los grupos de tratamiento, se observaron de la semana 48 a la semana 96. Los pacientes con una carga viral basal > 100000 copias de ARN del VIH-1/mL que experimentaron fracaso virológico exhibieron una tasa más alta de resistencia emergente del tratamiento a la clase de los ITINAN. Más pacientes que tuvieron fracaso virológico con EDURANT® que los que tuvieron fracaso virológico con efavirenz desarrollaron resistencia asociada a lamivudina/emtricitabina.

Se debe considerar esta información cuando se inicia la terapia con EDURANT®.

Interacciones con medicamentos

Se debe tener precaución al prescribir EDURANT® con medicamentos que pueden reducir la exposición a rilpivirina.

Para información sobre las interacciones con medicamentos, ver interacciones.

Redistribución de la grasa

Se han observado redistribución/acumulación de la grasa corporal, incluyendo obesidad central, incremento de la grasa dorsocervical (giba de búfalo), emaciación periférica, emaciación facial, incremento de las mamas, y "apariencia cushingoide" en pacientes que reciben terapia antirretroviral. En la actualidad se desconocen el mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos eventos. No se ha establecido una relación causal.

Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica

Se ha reportado síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica en pacientes tratados con terapia antirretroviral combinada, incluyendo EDURANT®. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes cuyo sistema inmunológico responde pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indolentes o residuales (como complejo Mycobacterium avium, citomegalovirus, neumonía por Pneumocystis jiroveci y tuberculosis), las cuales pueden requerir más evaluación y tratamiento. Los trastornos autoinmunes como la enfermedad de Graves y hepatitis autoinmune también se ha reportado que se producen en el contexto del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica, sin embargo, el tiempo hasta la aparición es más variable, y estos eventos pueden ocurrir muchos meses después de iniciar del tratamiento.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones adversas

Reacciones adversas en estudios clínicos

A lo largo de esta sección se reportan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideraron razonablemente asociados con el uso de rilpivirina basado en la valoración exhaustiva de la información disponible del evento adverso. No es posible establecer de forma fiable una relación causal con rilpivirina en casos individuales. Además, dado que los estudios clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

La valoración de la seguridad está basada en los datos agrupados de 96 semanas de 1368 pacientes en los estudios controlados de fase III TMC278-C209 (ECHO) y TMC278-C215 (THRIVE) en pacientes adultos infectados por el VIH-1 que no recibieron tratamiento antirretroviral previo, 686 de los cuales recibieron EDURANT® (25 mg una vez al día). La mediana de la duración de la exposición en pacientes del grupo con EDURANT® y efavirenz fue 104.3 y 104.1 semanas, respectivamente. La mayoría de las reacciones adversas al medicamento ocurrieron en las primeras 48 semanas del tratamiento.

En los estudios controladas de fase III, ECHO y THRIVE, durante 96 semanas, las reacciones adversas al medicamento EDURANT® reportadas con mayor frecuencia (> 2%) que fueron al menos de grado 2 en severidad fueron depresión, dolor de cabeza, insomnio, incremento de transaminasas y exantema.

La mayoría de las reacciones adversas al medicamento reportadas durante el tratamiento con 25 mg de EDURANT® una vez al día fueron de grado 1 a 2 de severidad. Se reportaron reacciones adversas al medicamento de grado 3 o 4 en 3.6% y 5.9% de los pacientes tratados con EDURANT® y efavirenz, respectivamente. Las reacciones adversas al medicamento más frecuentes (reportadas en más de 1 paciente en el grupo con EDURANT®) de grado 3 o 4 fueron incremento de las transaminasas (1.6% en el grupo con EDURANT® y 2.9% en el grupo con efavirenz), depresión (0.7% y 0.7% respectivamente), dolor abdominal (0.4% y 0.1%, respectivamente), mareo (0.3% y 0.4% respectivamente) y exantema (0.3% y 0.6% respectivamente). 1.7% de los pacientes del grupo con EDURANT® discontinuaron el tratamiento debido a las reacciones adversas al medicamento comparados con el 4.0% de los pacientes del grupo con efavirenz. En el grupo con EDURANT®, todas las reacciones adversas al medicamento que conllevaron a la discontinuación tuvieron una incidencia < 0.5%. En el grupo con efavirenz, las reacciones adversas al medicamento con más frecuencia que conllevaron a la discontinuación fueron exantema (1.5%), incremento de las transaminasas (0.7%), depresión (0.6%) y sueños anormales (0.6%).

Las reacciones adversas al medicamento de al menos intensidad moderada (⌑ grado 2) reportadas en pacientes adultos tratados con EDURANT® se resumen en la tabla 3. Las reacciones adversas al medicamento se describen por clasificación de órgano y sistema (COS) y frecuencia. Las anormalidades de laboratorio seleccionadas emergentes del tratamiento, consideradas como reacciones adversas al medicamento, se incluyen en la tabla 4.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Tabla 3: Reacciones adversas al medicamento de al menos intensidad moderada (≥ grado 2) reportadas en pacientes adultos infectados por el VIH-1 que no recibieron tratamiento antirretroviral previo tratados con EDURANT®			
Clasificación por órgano y sistema (COS) Reacción adversa al medicamento, %	Datos agrupados del análisis de la semana 96 de los estudios de fase III ECHO y THRIVE		
	EDURANT® + RB N=686	Efavirenz + RB N=682	Diferencia del tratamiento (IC del 95%)
Trastornos del metabolismo y la nutrición			
Disminución del apetito	1.2%	0.6%	0.6 (-0.4; 1.6)
Trastornos psiquiátricos			
Depresión	4.1%	3.2%	0.9 (-1.1; 2.8)
Insomnio	3.5%	3.5%	0 (2.0; 1.9)
Sueños anormales*†	1.6%	4.0%	-2.4 (4.1; -0.6)
Trastornos del sueño	1.3%	0.9%	0.4 (-0.7; 1.5)
Estado de animo depresivo	0.4%	0.3%	0.1 (-0.5; 0.8)
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea*	3.5%	3.8%	-0.3 (-2.3; 1.7)
Mareo*#	1.0%	6.7%	-5.7 (-7.7; -3.7)
Somnolencia	0.7%	1.3%	-0.6 (-1.7; 0.5)
Trastornos gastrointestinales			
Dolor abdominal	2.0%	1.9%	-0.1 (-1.3; 1.6)
Náuseas*	1.3%	2.8%	-1.5 (-3.0; 0)
Vómitos	1.0%	2.1%	-1.0 (-2.3; 0.3)
Malestar abdominal	0.4%	0.1%	0.3 (-0.3; 0.9)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Exantema*#	2.3%	9.5%	-7.2 (-9.7; -4.7)
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración			
Fatiga	1.6%	2.1%	-0.4 (-1.9; 1.0)
Investigaciones			
Incremento de las transaminasas	2.8%	4.0%	-1.2 (-3.1; 0.7)

RB = Regimen de base; IC=Intervalo de confianza
N=número total de sujetos por grupo de tratamiento
*** La comparación del tratamiento fue pre-especificada para estas reacciones adversas al medicamento (Prueba exacta de Fisher)**
† valor de p< 0.01
 # valor de p< 0.0001

No se identificaron nuevos términos de reacciones adversas al medicamento en pacientes adultos en los estudios de fase III ECHO y THRIVE entre las semanas 48 y 96 ni en el estudio de fase IIb TMC278-C204 durante las 240 semanas.

Anormalidades de laboratorio

Las anormalidades clínicas de laboratorio seleccionadas emergentes del tratamiento (grado 3 o grado 4), consideradas como reacciones adversas al medicamento, reportadas en pacientes tratados con EDURANT® se muestran en la tabla 4.

Tabla 4: Anormalidades de laboratorio seleccionadas emergentes del tratamiento (grado 3 o grado 4) observadas en pacientes adultos infectados por el VIH-1 que no recibieron tratamiento antirretroviral previo		
Parámetro de laboratorio anormal, %	Rango de toxicidad DAIDS	Datos agrupados del análisis de 96 semanas de los estudios de fase III ECHO y THRIVE

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

		EDURANT® + RB N=686	Efavirenz + RB N=682
HEMATOLOGÍA			
Disminución de la hemoglobina	< 4.5 mmol/L < 7.4 g/dL	0.1%	0.6%
Disminución del recuento de plaquetas	< 49999/mm^3 < 49999 x 10^9/L	0.1%	0.3%
Disminución del recuento de glóbulos blancos	< 1499/mm^3 < 1.499 giga/L	1.2%	1.0%
BIOQUÍMICA			
Incremento de la creatinina	> 1.8 × LSN	0.1%	0.1%
Incremento de la AST	> 5.0 × LSN	2.3%	3.3%
Incremento de la ALT	> 5.0 × LSN	1.6%	3.7%
Incremento de la bilirrubina	> 2.5 × LSN	0.7%	0.3%
Incremento de la amilasa pancreática	> 2 × LSN	3.8%	4.8%
Incremento de la lipasa	> 3 × LSN	0.9%	1.6%
Incremento del colesterol total (ayuno)*	> 7.77 mmol/L > 300 mg/dL	0.1%	3.3%
Incremento del colesterol LDL (ayuno)*	≥ 4.91 mmol/L ≥ 191 mg/dL	1.5%	5.3%
Incremento de los triglicéridos (ayuno)*	≥ 8.49 mmol/L ≥ 751 mg/dL	0.6%	3.3%

RB= Régimen de base; LSN= Límite superior normal
N=número de sujetos por grupo de tratamiento
*** p ≤ 0.001 de acuerdo con la prueba exacta de Fisher (diferencia en grado 3 más 4 anormalidades entre los dos grupo de tratamientos).**
Nota: Los porcentajes se calcularon para el número de sujetos con resultados para el analito.

Los cambios desde el valor basal del colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL y triglicéridos se describen en la tabla 5. Los cambios promedio desde el valor basal fueron menores en el grupo con EDURANT ® frente al grupo con efavirenz. No se ha demostrado el impacto de estos hallazgos.

Tabla 5: Valores de los lípidos, cambio promedio desde el valor basal

	Datos agrupados del análisis de la semana 96 de los estudios de fase III ECHO y THRIVE					
	EDURANT ® + RB N=686			Efavirenz + RB N=682		
	Valor basal	Semana 96		Valor basal	Semana 96	
Promedio (IC del 95%)	Pro*-medio (mg/ dL)	Pro-medio (mg/ dL)	Cam-bio pro-medio* (mg/ dL)	Pro-medio (mg/ dL)	Pro-medio (mg/ dL)	Cambio prom-edio* (mg/ dL)
Colesterol total (ayuno)†	161	167	5	161	190	28
Colesterol-HDL (ayuno)†	41	46	4	40	51	11
Colesterol LDL	96	98	1	96	110	14

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

(ayuno)†						
Triglicé-ridos (ayuno)†	**124**	**117**	**-7**	**133**	**148**	**12**

N=número de sujetos por grupo de tratamiento
*** El cambio desde el valor basal es el promedio de los cambios intra-paciente desde el valor basal para los pacientes con valor basal y en la semana 96.**
† Valor de p < 0.001, prueba de la suma de rangos de Wilcoxon para la comparación del tratamiento del cambio desde el valor basal

Lipodistrofia

La terapia antirretroviral combinada (CART, por sus siglas en inglés) ha sido asociada con la redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes infectados por el VIH, incluyendo pérdida de grasa subcutánea periférica y facial, incremento de grasa intraabdominal y visceral, hipertrofia mamaria y acumulación de grasa dorsocervical (giba de búfalo.

Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica

En pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunológica severa en el momento del inicio de la terapia antirretroviral combinada (CART), puede surgir una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales (síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica). Los trastornos autoinmunológicos como enfermedad de Graves y hepatitis autoinmune también se han reportado en el contexto del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes co-infectados con el virus de lahepatitis B y/o hepatitis C

En pacientes co-infectados con el virus de la hepatitis B o C que recibieron EDURANT ®, la incidencia de elevación de las enzimas hepáticas fue mayor que en pacientes que recibieron EDURANT® que no estaban co-infectados. Esta observación fue igual en el grupo con efavirenz. La farmacocinética de la exposición a rilpivirina en pacientes co-infectados fue comparable a la de los pacientes sin co-infección.

Nuevas interacciones:

Interacciones

Medicamentos que afectan la exposición a rilpivirina

La rilpivirina es metabolizada principalmente por el citocromo P450 (CYP)3A, y los medicamentos que inducen o inhiben al CYP3A pueden afectar la depuración de rilpivirina. La co-administración de EDURANT® y medicamentos que inducen al CYP3A puede conllevar a la disminución de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina lo cual podría reducir potencialmente el efecto terapéutico de EDURANT®. La co-administración de EDURANT® y medicamentos que inhiben el CYP3A puede conllevar al incremento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina.

La co-administración de EDURANT® con medicamentos que incrementan el pH gástrico puede conllevar a la disminución de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina lo cual podría reducir potencialmente el efecto terapéutico de EDURANT®.

Medicamentos que son afectados por el uso de rilpivirina.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

No es probable que una dosis de 25 mg de EDURANT® al día tenga un efecto clínicamente relevante sobre la exposición de los medicamentos metabolizados por las enzimas del CYP.

Las interacciones establecidas y teóricas con antirretrovirales seleccionados y medicamentos no antirretrovirales se describen en la tabla 1 y la tabla 2, respectivamente.

Tabla de interacciones

Las interacciones entre rilpivirina y los medicamentos co-administrados se describen en las siguientes tablas (el incremento está indicado como "↑", la disminución como "↓", sn cambios como "↔", no se aplica como "NA").

Tabla 1: Interacciones farmacológicas – Rilpivirina co-administrada con medicamentos antirretrovirales y antivirales					
Medica-mento co-adminis-trado	**Dosis del medica-mento co-administrado**	**Medica-mento evaluado**	**$C_{máx}$**	**AUC**	**$C_{mín}$**
INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS O NUCLEÓTIDOS (ITIAN/ITIANt) del VIH					
Didanosina*#	**400 mg una vez al día**	**didanosina**	**↔**	**↑ 12%**	**NA**
		rilpivirina	**↔**	**↔**	**↔**
	No se requiere ajustar la dosis cuando EDURANT® se co-administra con didanosina. La didanosina debe ser administrada con el estómago vacío y por lo menos dos horas antes o cuatro horas después de EDURANT® (el cual debe administrarse con una comida).				
Tenofovir disoproxil fumarato*#	**300 mg una vez al día**	**tenofovir**	**↑ 19%**	**↑ 23%**	**↑ 24%**
		rilpivirina	**↔**	**↔**	**↔**
	No se requiere ajustar la dosis cuando EDURANT® se co-administra con tenofovir disoproxil fumarato.				
Otros ITIAN (abacavir, emtricitabina, lamivudina, stavudina y zidovudina)	**Basado en las diferentes vías de eliminación de rilpivirina y estos otros ITIAN, no se espera interacciones farmacológicas clínicamente relevantes entre estos medicamentos y EDURANT®.**				
INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS (ITINAN) del VIH					
ITINAN (delavirdina, efavirenz, etravirina, nevirapina)	**No se recomienda la co-administración de EDURANT® con ITINAN.**				
INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IPs) del VIH – con co-administración de dosis bajas de ritonavir					
Darunavir/ ritonavir*#	**800/100 mg una vez al día**	**darunavir**	**↔**	**↔**	**↓ 11%**
		rilpivirina	**↑ 79%**	**↑ 130%**	**↑ 178%**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

	El uso concomitante de EDURANT® con darunavir/ritonavir puede causar un incremento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de las enzimas del CYP3A). No se requiere ajustar la dosis cuando EDURANT® se co-administra con darunavir/ritonavir.				
Lopinavir/ ritonavir (cápsulas de gelatina blanda)*#	**400/100 mg dos veces al día**	**lopinavir**	**↔**	**↔**	**↓ 11%**
		rilpivirina	**↑ 29%**	**↑ 52%**	**↑ 74%**
	El uso concomitante de EDURANT® con lopinavir/ritonavir puede causar un incremento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de las enzimas del CYP3A). No se requiere ajustar la dosis cuando EDURANT® se co-administra con lopinavir/ritonavir.				
Otros PI reforzados (atazanavir/ritonavir, fosampre-navir/rito-navir, saquinavir/ ritonavir, tipranavir/ ritonavir)	**El uso concomitante de EDURANT® con los IPs reforzados puede causar un incremento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de las enzimas del CYP3A). No se espera que EDURANT® afecte las concentraciones plasmáticas de los IPs co-administrados.**				
INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IPs) del VIH – sin co-administración de dosis bajas de ritonavir					
IPs no reforzados (atazanavir, fosamprena-vir, indinavir, nelfinavir)	**El uso concomitante de EDURANT® con IPs no reforzados puede causar un incremento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de las enzimas del CYP3A). No se espera que EDURANT® afecte las concentraciones plasmáticas de los IPs co-administrados.**				
ANTAGONISTAS DE CCR5					
Maraviroc	**No se espera interacción farmacológicamente clínicamente relevante cuando EDURANT® se co-administra con maraviroc.**				
INHIBIDORES DE LA TRANSFERENCIA DE CADENAS DE LA INTEGRASA del VIH					
Cabotegravir	**30 mg una vez al día**	**cabotegravir**	**↔**	**↔**	**↔**
		rilpivirina	**↔**	**↔**	**↓ 8%**
	No se requiere ajustar la dosis cuando EDURANT® se co-administra con caboegravir.				
Raltegravir*	**400 mg dos veces al día.**	**raltegravir**	**↑ 10%**	**↑ 9%**	**↑ 27%**
		rilpivirina	**↔**	**↔**	**↔**
	No se requiere ajustar la dosis cuando EDURANT® se co-administra con raltegravir.				
OTROS AGENTES ANTIVIRALES					
Ribavirina	**No se espera interacción farmacológica clínicamente relevante cuando EDURANT® se co-administra con ribavirina.**				
Simeprevir*	**150 mg una vez al día**	**simeprevir**	**↑ 10%**	**↔**	**↔**
		rilpivirina	**↔**	**↔**	**↑ 25%**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

	No se requiere ajustar la dosis de ningún fármaco cuando EDURANT® es co- administrado con simeprevir

*** La interacción entre EDURANT® y el fármaco se evaluó en un estudio clínico. Todas las demás interacciones farmacológicas que se muestran están previstas.**

 # Este estudio de interacción se ha realizado con una dosis mayor que la dosis recomendada de EDURANT® valorando el efecto máximo sobre los fármacos co-administrados. La recomendación de la dosificación se aplica a la dosis recomendada de 25 mg de EDURANT® una vez al día.

Tabla 2: Interacciones farmacológicas – Rilpivirina co-administrada con medicamentos no antirretrovirales

Medicamento co-administrado	Dosis del medicamento co-administrado	Medicamento evaluado	$C_{máx}$	AUC	$C_{mín}$
ANTIARRÍTMICOS					
Digoxina*[i]	0.5 mg dosis simple	digoxina	↔	↔	NA
	No se requiere ajustar la dosis cuando EDURANT® es co-administrado con digoxina.				
ANTIDIABETICOS					
Metformina*	850 mg dosis única	metformina	↔	↔	NA
	No se requiere ajustar la dosis cuando EDURANT® se co-administra con metformina.				
ANTICONVULSIONANTES					
Carbamacepina Oxcarbacepina Fenobarbital Fenitoína	No se debe usar EDURANT® en combinación con estos anticonvulsionantes ya que la co-administración puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de las enzimas del CYP3A). Esto puede conllevar a la pérdida del efecto terapéutico de EDURANT®.				
AGENTES ANTIMICÓTICOS AZÓLICOS					
Ketoconazol*#	400 mg una vez al día	ketoconazol	↔	↓ 24%	↓ 66%
		rilpivirina	↑ 30%	↑ 49%	↑ 76%
Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	El uso concomitante de EDURANT® con agentes antimicóticos azólicos puede causar un incremento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de las enzimas del CYP3A). No se requiere ajustar la dosis cuando EDURANT® se co-administra con agentes antimicóticos azólicos.				
ANTIMICOBACTERIANOS					
Rifabutina*#	300 mg una vez al día[†]	rifabutina	↔	↔	↔
		25-O-desacetil-rifabutin	↔	↔	↔
	300 mg una vez al día	rilpivirina (25 mg una vez al día)	↓ 31%	↓ 42%	↓ 48%
	300 mg una vez al día	rilpivirina (50 mg una vez al día)	↑43%	↑ 16%	↔
			(comparado con solo 25 mg de rilpivirina una vez		

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

			al día)		
	El uso concomitante de EDURANT® con rifabutina puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de las enzimas del CYP3A). Esto puede conllevar a la pérdida del efecto terapéutico de EDURANT®. A lo largo de la co-administración de EDURANT® con rifabutina, la dosis de EDURANT® debe incrementarse de 25 mg una vez al día a 50 mg una vez al día. Cuando se suspenda la co-administración de rifabutina, la dosis de EDURANT® debe disminuirse a 25 mg una vez al día				
Rifampicina*#	600 mg una vez al día	rifampicina	↔	↔	NA
		25-desacetil-rifampicina	↔	↓9%	NA
		rilpivirina	↓ 69%	↓ 80%	↓ 89%
Rifapentina	No se debe usar EDURANT® en combinación con rifampicina o rifapentina ya que la co-administración puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de las enzimas del CYP3A). Esto puede conllevar a la pérdida del efecto terapéutico de EDURANT®.				
ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS					
Claritromicina Eritromicina	El uso concomitante de EDURANT® con claritromicina o eritromicina puede causar un incremento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de las enzimas del CYP3A). Cuando sea posible, debe considerarse alternativas como la azitromicina.				
GLUCOCORTICOIDES					
Dexametasona (sistémica)	No debe utilizarse EDURANT® en combinación con dexametasona sistémica ya que la co-administración puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de las enzimas del CYP3A). Esto puede conllevar a la pérdida del efecto terapéutico de EDURANT®. Deben considerarse alternativas, especialmente de uso a largo plazo.				
INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES					
Omeprazol*#	20 mg una vez al día	omeprazol	↓ 14%	↓ 14%	NA
		rilpivirina	↓ 40%	↓ 40%	↓ 33%
Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol	No debe utilizarse EDURANT® en combinación con inhibidores de la bomba de protones ya que la co-administración puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (incremento del pH gástrico). Esto puede conllevar a la pérdida del efecto terapéutico de EDURANT®.				
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR H_2					
Famotidina*#	40 mg dosis única tomada 12 horas antes de rilpivirina	rilpivirina	↔	↓ 9%	NA
	40 mg dosis única tomada 2 horas antes de rilpivirina	rilpivirina	↓ 85%	↓ 76%	NA
	40 mg dosis única tomada 4 horas después de rilpivirina	rilpivirina	↑ 21%	↑ 13%	NA

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Cimetidina Nizatidina Ranitidina	**La combinación de EDURANT® y los antagonistas del receptor H_2 debe ulizarse con precaución ya que la co-administración puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (incremento del pH gástrico). Los antagonistas del receptor H_2 solamente se deben administrar por lo menos 12 horas antes o por lo menos 4 horas después de EDURANT®.**				
ANTIÁCIDOS					
Antiácidos (por ejemplo, hidróxido de aluminio o magnesio, carbonato de calcio)	**La combinación de EDURANT® y los antiácidos debe utilizarse con precaución ya que la co-administración puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (incremento del pH gástrico). Los antiácidos solamente deben administrarse por lo menos 2 horas antes o por lo menos 4 horas después de EDURANT®.**				
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS					
Metadona*	**60-100 mg una vez al día, dosis individualizada**	**R(-) metadona**	**↓ 14%**	**↓ 16%**	**↓ 22%**
		S(+) metadona	**↓ 13%**	**↓ 16%**	**↓ 21%**
	No se requiere ajustar de la dosis cuando se inicia la co-administración de metadona con EDURANT®. Sin embargo, se recomienda monitoreo clínico ya que puede ser necesario ajustar la terapia de mantenimiento con metadona en algunos pacientes.				
PRODUCTOS FITOTERAPÉUTICOS					
Hierba de San Juan (Hipericum perforatum)	**No debe utilizarse EDURANT® en combinación con productos que contienen hierba de San Juan ya que la co-administración puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de las enzimas del CYP3A). Esto puede conllevar a la pérdida del efecto terapéutico de EDURANT®.**				
ANALGÉSICOS					
Acetaminofén*# (paracetamol)	**500 mg dosis única**	**acetaminofén**	**↔**	**↔**	**NA**
		rilpivirina	**↔**	**↔**	**↑ 26%**
	No se requiere ajustar la dosis cuando EDURANT® se co-administra con acetaminofén (paracetamol).				
ANTICONCEPTIVOS A BASE DE ESTRÓGENOS					
Etinilestradiol* Noretindrona*	**0.035 mg una vez al día**	**etinilestradiol**	**↑ 17%**	**↔**	**↔**
	1 mg 1v/día	**noretindrona**	**↔**	**↔**	**↔**
	No se requiere ajustar la dosis para el uso concomitante de EDURANT® y los anticonceptivos a base de estrógenos y/o progesterona.				
INHIBIDORES DE LA HMG CO-A REDUCTASA					
Atorvastatina*#	**40 mg una vez al día**	**atorvastatina**	**↑ 35%**	**↔**	**↓ 15%**
		rilpivirina	**↓ 9%**	**↔**	**↔**
Fluvastatina Lovastatina Pitavastatina Pravastatina Rosuvastatina Simvastatina	**No se requiere ajustar la dosis cuando EDURANT® se co-administra con un inhibidor de la HMG Co-A reductasa.**				
INHIBIDOR DE LA FOSFODIESTERASA TIPO 5 (PDE-5)					
Sildenafilo*#	**50 mg dosis única**	**sildenafilo**	**↔**	**↔**	**NA**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

		rilpivirina	↔	↔	↔
Vardenafilo Tadalafilo	**No se requiere ajustar la dosis cuando EDURANT® se co-administra con un inhibidor de la PDE-5.**				

***** **La interacción entre EDURANT® y el fármaco se evaluó en un estudio clínico. Todas las demás interacciones farmacológicas que se muestra están previstas.**

**Este estudio de interacción se realizó con una dosis mayor que la dosis recomendada de EDURANT® evaluando el efecto máximo sobre los fármacos co-administrados. La recomendación de la dosificación se aplica a la dosis recomendada de 25 mg de EDURANT® al día**

† **Este estudio de interacción se ha realizado con una dosis mayor a la dosis recomendada de EDURANT®**

Fármacos que prolongan el intervalo QT

Existe información disponible limitada sobre el potencial de interacción farmacodinámica entre rilpivirina y medicamentos que prolongan el intervalo QTc del electrocardiograma. En un estudio en sujetos sanos se demostró que las dosis supraterapéuticas de rilpivirina (75 mg una vez al día y 300 mg una vez al día) prolongan el intervalo QTc del electrocardiograma. EDURANT® debe utilizarse con precaución cuando se co-administra con un medicamento con riesgo conocido de Torsades de pointes.

3.1.9.20. EYLIA® SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVITREA

Expediente : 20039088
Radicado : 20191193670
Fecha : 02/10/2019
Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada vial / jeringa contiene 2 mg de Aflibercept

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- Eylia® está indicado para el tratamiento de
- Degeneración macular asociada a la edad neovascular (húmeda) (dmae húmeda)
- Edema macular secundario a la oclusión de la vena central de la retina (ovcr)
- Edema macular secundario a la oclusión de rama de la vena de la retina (orvr)
- Edema macular diabético (emd)
- Neovascularización coroidea miópica (nvc miópica)

Contraindicaciones:

- Infección ocular o periocular
- Inflamación intraocular activa severa
- Hipersensibilidad conocida a aflibercept o a alguno de sus excipientes

Precauciones y advertencias:
Endoftalmitis

Las inyecciones intravítreas, incluyendo las de eylia®, se han asociado a endoftalmitis. Siempre que se administre eylia® se debe emplear una técnica de inyección aséptica adecuada.se debe instruir a los pacientes para que informen inmediatamente cualquier síntoma sugestivo de endoftalmitis y deben tratarse adecuadamente.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Aumento de la presión intraocular

Se han observado aumentos de la presión intraocular en los 60 minutos siguientes a una inyección intravítrea, incluida eylia®. Se ha de tener precaución especial en los pacientes con glaucoma mal controlado. Por lo tanto, en todos los casos se deberá realizar un seguimiento y tratar adecuadamente tanto la presión intraocular como la perfusión de la cabeza del nervio óptico.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 13
- Información para Prescribir Versión 13
-

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto Versión 13**
- **Información para Prescribir Versión 13**

Nueva dosificación:

Pauta posológica

Degeneración macular relacionada a la edad neovascular (húmeda)DMRE húmeda)
La dosis recomendada de EYLIA® es de 2 mg de aflibercept (equivalente a 50 microlitros de solución para inyección).

El tratamiento con EYLIA® se inicia con una inyección mensual (cada cuatro semanas) para tres dosis consecutivas, seguida por una inyección cada 2 meses (8 semanas).

Con base en la valoración del médico de los resultados visuales y/o anatómicos, el intervalo de tratamiento podría mantenerse en dos meses o extenderse adicionalmente usando un régimen de administración de "tratar y extender", aumentando los intervalos entre inyecciones en incrementos de 2 o 4 semanas para mantener unos resultados visuales y/o anatómicos estables. Si se observa un deterioro de los resultados visuales y/o anatómicos, se debe reducir el intervalo entre dosis consecuentemente hasta un mínimo de dos meses durante los primeros 12 meses de tratamiento.

No hay requerimiento alguno de monitoreo entre las inyecciones. De acuerdo al juicio del médico, la programación de las visitas de monitoreo podría ser más frecuente que la de las visitas de administración de inyecciones.

EYLIA® puede administrarse con una frecuencia de una vez al mes (4 semanas).

No se han estudiado intervalos de tratamiento superiores a 4 meses (16 semanas) entre inyecciones.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Edema macular secundario a la oclusión de la vena central de la retina (OVCR)
La dosis recomendada de EYLIA® es de 2 mg de aflibercepte equivalente a 50 microlitros de solución para inyección).

Después de la inyección inicial, el tratamiento se administra una vez al mes (cada 4 semanas) hasta la estabilización de los resultados visuales y/o anatómicos. Pueden requerirse tres o más inyecciones consecutivas mensuales con una diferencia no menor a 4 semanas entre cada una. El tratamiento se debe continuar y el intervalo se puede extender en función de los resultados visuales y/o anatómicos (régimen de tratar y extender).

Generalmente, el monitoreo se debe efectuar en las visitas de inyección. Durante la extensión del intervalo de tratamiento y hasta que se complete el tratamiento, el cronograma de monitoreo debe ser establecido por el médico responsable del tratamiento en función de la respuesta de cada paciente.

Edema macular secundario a la oclusión de rama de la vena de la retina (ORVR)

La dosis recomendada de EYLIA® es de 2mg de aflibercept (equivalente a 50 microlitros de solución para inyección).

Posterior a la inyección inicial, el tratamiento se debe administrar mensualmente (cada 4 semanas) hasta la estabilización de los resultados visuales y/o anatómicos. Pueden requerirse tres o más inyecciones consecutivas mensuales con una diferencia no menor a 4 semanas entre cada una.

El tratamiento se debe continuar y el intervalo se puede extender en función de los resultados visuales y/o anatómicos (régimen de tratar y extender).

Generalmente, el monitoreo se debe efectuar en las visitas de inyección. Durante la extensión del intervalo de tratamiento y hasta que se complete el tratamiento, el cronograma de monitoreo debe ser establecido por el médico responsable del tratamiento en función de la respuesta de cada paciente.

Edema macular diabético (EMD)

La dosis recomendada de EYLIA® es de 2 mg de aflibercept (equivalente a 50 microlitros de solución para inyección) administrado por inyección intravítrea mensualmente (una vez cada 4 semanas) durante las primeras 5 dosis consecutivas, seguidas por una inyección cada 2 meses (8 semanas). No hay requerimiento alguno de monitoreo entre las inyecciones.

EYLIA® puede administrarse con una frecuencia de una vez al mes (4 semanas).

Tras los primeros 12 meses de tratamiento con EYLIA®, en función de los resultados visuales y/o anatómicos, el intervalo entre tratamiento puede ampliarse, como una pauta posológica de "tratar y extender", aumentando gradualmente los intervalos entre tratamiento para mantener unos resultados visuales y/o anatómicos estables, aunque no se dispone de datos suficientes para concretar la duración de estos intervalos. Si se observa un deterioro de los resultados visuales y/o anatómicos, se debe reducir el intervalo entre dosis según corresponda.

Por tanto, el programa de monitorización se determinará según criterio médico y puede ser más frecuente que el programa de administración de las inyecciones.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Neovascularización coroidea miópica (NVC miópica)

La dosis recomendada de EYLIA® es una única inyección intravítrea de 2 mg de aflibercept (equivalente a 50 microlitros de solución inyectable).

Solo deben administrarse dosis adicionales si los resultados visuales y anatómicos indican que la enfermedad persiste. Las recurrencias se tratan como manifestaciones nuevas de la enfermedad.

EYLIA® puede administrarse con una frecuencia de una vez al mes (4 semanas).
Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal:
No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal con EYLIA®.

Los datos disponibles no indican la necesidad de ajustar la dosis con EYLIA® en estos pacientes.

Pacientes geriátricos:
No es necesaria ninguna consideración especial.

Niños y adolescentes:
La seguridad y eficacia de EYLIA® no se ha estudiado en esta población.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

<La siguiente información contiene datos de seguridad agrupados de ensayos clínicos de 5 indicaciones: DMRE húmeda/VIEW1 y VIEW2 (96 semanas), OVCR / GALILEO Y COPERNICUS (76/100 semanas), ORVR / VIBRANT (52 semanas), EMD / VISTAEMD y VIVIDEMD (100 semanas) y NVC miópica / MYRROR (48 semanas) >

Un total de 3,102 pacientes tratados con EYLIA® constituyó la población de seguridad en los ocho estudios de fase III. Entre estos, 2,501 pacientes fueron tratados con la dosis recomendada de 2 mg.

Se han presentado eventos adversos serios relacionados con el procedimiento de inyección en menos de 1 en 2,400 inyecciones intravítreas con EYLIA® e incluyeron endoftalmitis, desprendimiento de retina, catarata traumática, cataratas, desprendimiento vítreo y aumento de la presión intraocular.

Los eventos adversos observados más frecuentemente (en al menos el 5 % de los pacientes tratados con EYLIA®) fueron: hemorragia conjuntival (25.0 %), dolor ocular (10.2 %), cataratas (7.6 %), aumento de la presión intraocular (7.5 %), desprendimiento vítreo (7.4 %) y moscas volantes (6.9 %).

En los estudios de DMRE húmeda, estas reacciones adversas se presentaron con una incidencia similar en el grupo de tratamiento con ranibizumab.

Lista tabulada de reacciones adversas

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Los datos de seguridad descritos a continuación incluyen todas las reacciones adversas (serias y no serias) de los ocho estudios de fase III de las indicaciones de DMRE húmeda, OVCR, ORVR, EMD y NVC miópica con una posibilidad razonable de causalidad con el procedimiento de inyección o con el medicamento.

Las reacciones adversas se listan con una clasificación sistema-órgano (versión 17.0 del MedDRA) y frecuencia usando el siguiente criterio:

Muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1,000 a <1/100), muy poco frecuentes (≥1/10,000 a <1/1,000)

En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas al fármaco se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Todas las reacciones adversas emergentes del tratamiento informadas en pacientes de estudios de fase III (datos combinados de los estudios de fase III para las indicaciones DMRE húmeda, OVCR, ORVR, EMD y NVC miópica) o durante la vigilancia posterior a la comercialización

Clase de órgano o sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad***	
Trastornos oculares	Hemorragia conjuntival, Dolor ocular	Desgarro del epitelio pigmentario de la retina*, Desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina, Catarata, Catarata cortical, Catarata nuclear, Catarata subcapsular, Erosión corneal, Abrasión corneal, Aumento de la presión intraocular, Visión borrosa, Moscas volantes, Desprendimiento vítreo, Dolor en el lugar de la inyección, Sensación de cuerpo extraño en los ojos, Aumento del lagrimeo,	Endoftalmitis**, Desprendimiento retiniano, Desgarro retiniano, Uveítis, Iritis, Iridociclitis, Opacidades lenticulares, Defecto del epitelio corneal, Turbidez del humor acuoso de la cámara anterior, Edema corneal	Catarata traumática, Vitritis, Hipopión
		Edema palpebral, Hemorragia en el lugar de la inyección, Queratitis punteada Hiperemia conjuntival, Hiperemia ocular		

***Condiciones asociadas con la DMRE húmeda. Observadas solamente en los estudios de DMRE húmeda.**
**** Endoftalmitis con cultivo positivo y cultivo negativo**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

***** Durante el periodo posterior a la comercialización, los reportes de hipersensibilidad incluyeron erupción cutánea, prurito, urticaria y casos aislados de reacciones anafilácticas/ anafilactoides severas.**

Además, 157 pacientes con DMRE húmeda fueron tratados durante 44 meses en una extensión a largo plazo de los estudios de fase I y fase II. El perfil de seguridad fue consistente con el observado en los estudios de fase III de DMRE húmeda.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Eventos tromboembólicos arteriales
Los eventos tromboembólicos arteriales (ETA) son eventos adversos potencialmente relacionados con la inhibición sistémica del VEGF. Hay un riesgo teórico de ETA, incluyendo accidente cerebrovascular e infarto de miocardio, después del uso intravítreo de inhibidores del VEGF.

Se observó una baja tasa de incidencia de eventos tromboembólicos arteriales en los estudios clínicos de EYLIA® en pacientes con DMRE húmeda, EMD, OVCR, ORVR y NCV miópica. En las indicaciones no se observaron diferencias notables entre los grupos tratados con aflibercept y los grupos del comparador respectivo.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, hay un potencial de inmunogenicidad con EYLIA®.

En todos los estudios de fase III, la incidencia pretratamiento de inmunorreactividad a EYLIA® fue de 1 % - 3 %, aproximadamente, en todos los grupos de tratamiento. Después de la administración de EYLIA® por hasta 96 semanas (DMRE húmeda), 76 semanas (OVCR), 52 semanas (ORVR), 100 semanas (EMD) o 48 semanas (NCV miópica), se detectaron anticuerpos contra EYLIA® en un rango de porcentaje similar de pacientes. En ninguno de los estudios hubo diferencias de eficacia o seguridad entre los pacientes con o sin inmunorreactividad.

En general, el riesgo de inmunogenicidad significativa con EYLIA® parece ser muy bajo.

Sobredosis

En general, fueron bien toleradas dosis de hasta 4 mg en intervalos mensuales en los ensayos clínicos y de 8 mg en casos aislados de sobredosis.

La sobredosis con aumento del volumen de inyección puede incrementar la presión intraocular. Por tanto, en caso de sobredosis se debe monitorizar la presión intraocular y, si se considera necesario por el médico responsable, debe iniciarse el tratamiento adecuado.

Nuevas interacciones:
Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica con EYLIA®

3.1.9.21. ZYTIGA 250mg Tabletas

Expediente : 20036026
Radicado : 20191200954

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Fecha : 11/10/2019
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada tableta contiene 250 mg de Acetato de Abiraterona

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:
Zytiga® en combinación con prednisona o prednisolona, está indicado para:

- El tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (MCRPC, por sus siglas en inglés) que sean asintomáticos o levemente sintomáticos, tras el fracaso con el tratamiento de privación de andrógenos.
- El tratamiento del cáncer de próstata metastásico avanzado (cáncer de próstata resistente a la castración) en pacientes que han recibido quimioterapia previa conteniendo un taxano.

Zytiga® está indicado en combinación con prednisona o prednisolona y con terapia de privación de andrógenos (ADT, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico de alto riesgo sin tratamiento hormonal previo (MHNCP, por sus siglas en inglés) o para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas (MHSPC, por sus siglas en inglés) de diagnosticado reciente de alto riesgo.

Contraindicaciones:
Embarazo.

Precauciones y advertencias:
Hipertensión, hipocalemia y retención de líquidos a causa de un exceso de mineralocorticoides. Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 24 de Abril 2019
- Información para Prescribir Versión 24 de Abril 2019

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto Versión 24 de Abril 2019**
- **Información para Prescribir Versión 24 de Abril 2019**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Nueva dosificación:

Posología y administración

Posología

La dosis recomendada de ZYTIGA® es 1000 mg (cuatro tabletas de 250 mg) como una dosis única diaria que no se debe tomar con los alimentos. ZYTIGA® debe tomarse con el estómago vacío, por lo menos una hora antes o por lo menos dos horas después de una comida. Las tabletas se deben ingerir enteras con agua.

Dosis de prednisona y prednisolona

Para cáncer de próstata metastásico sin tratamiento hormonal previo (mHNCP) o cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas (mHSPC) se utiliza ZYTIGA® con 5 mg diarios de prednisona o prednisolona.

Para cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC), se utiliza ZYTIGA® con 10 mg diarios de prednisona o prednisolona.

Monitoreo recomendado

Se debe medir la bilirrubina y las transaminasas séricas antes de iniciar el tratamiento con ZYTIGA®, cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes. Se debe monitorear mensualmente la presión arterial, el potasio sérico y la retención de líquidos.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve preexistente. No existen datos sobre la eficacia y seguridad clínica de dosis múltiples de acetato de abiraterona cuando se administró a pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa (Child- Pugh Clase B o C). No se pueden predecir ajustes de dosis. ZYTIGA® se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada, solo si el beneficio claramente supera el posible riesgo. ZYTIGA® no se debe usar en pacientes con insuficiencia hepática severa.

En pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento con ZYTIGA® (incremento de la alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) 5 veces por encima del límite superior de normalidad, o incremento de la bilirrubina de 3 veces por encima del límite superior de normalidad), se debe suspender el tratamiento inmediatamente hasta que las pruebas de función hepática sean normales. Al reanudar el tratamiento, después que las pruebas de la función hepática hayan retornado a los valores basales del paciente, se puede administrar una dosis reducida de 500 mg (dos tabletas de 250 mg) una vez al día. En los pacientes que estan siendo tratados nuevamente, se debe monitorear la bilirrubina y las transaminasas séricas al menos cada dos semanas durante tres meses y posteriormente una vez al mes. Si vuelve ocurrir hepatotoxicidad con la dosis reducida de 500 mg al día, discontinuar el tratamiento con ZYTIGA®. No se deben tomar las dosis reducidas con los alimentos.

Si los pacientes desarrollan hepatotoxicidad severa (ALT o AST 20 veces por encima del límite superior de normalidad) en cualquier momento durante la terapia, se debe discontinuar ZYTIGA® y los pacientes no deben ser tratados nuevamente con ZYTIGA®.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal

Nuevas contraindicaciones:

Contraindicaciones

- **Hipersensibilidad al acetato de abiraterona o alguno de los excipientes.**
- **Insuficiencia hepática grave (Clase C de Child-Pugh).**
- **ZYTIGA® con prednisona o prednisolona está contraindicado en combinación con Ra-223.**
- **En mujeres que están o podrían potencialmente embarazarse**

Nuevas precauciones o advertencias:

Advertencias y precauciones

Hipertensión, hipocalemia y retención de líquidos debido al exceso de mineralocorticoides

ZYTIGA® puede causar hipertensión, hipocalemia y retención de líquidos como una consecuencia de los niveles incrementados de los mineralocorticodes como resultado de la inhibición de CYP17. La coadministración de un corticosteroide suprime el efecto de la hormona adrenocorticotropina (ACTH), produciendo una reducción en la incidencia y la severidad de estas reacciones adversas. Se requiere precaución al tratar pacientes cuyas condiciones médicas subyacentes podrian estar comprometidas por el incremento de la presión sanguínea, hipocalemia o retención de líquidos; por ejemplo, aquellos con insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio reciente o arritmia ventricular. En la experiencia posterior a la comercialización, se ha observado prolongación del intervalo QT y Torsades de Pointes en pacientes que desarrollan hipocalemia o tienen condiciones cardiovasculares subyacentes mientras toman ZYTIGA®.

ZYTIGA® se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedente de enfermedad cardiovascular. No se ha establecido la seguridad de ZYTIGA® en pacientes con una fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) < 50% o insuficiencia cardiaca de clase III o IV en la escala de la New York Heart Association (NYHA por sus siglas en inglés) (en el Estudio 301) o de clase II a IV en la escala de la NYHA (en los estudios 3011 y 302). Antes del tratamiento con ZYTIGA®, se debe controlar la hipertensión y se debe corregir la hipocalemia. La presión sanguínea, el potasio sérico y la retención de líquidos se deben monitorear al menos una vez al mes.

Hepatotoxicidad e insuficiencia hepática

En estudios clínicos controlados ocurrieron incrementos significativos de las enzimas hepáticas que conllevaron a discontinuar el fármaco o a modificar la dosificación. Se deben medir los niveles de la bilirrubina y de la transaminasa sérica y antes de iniciar el tratamiento con ZYTIGA®, cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento, y posteriormente cada mes. Si los signos o síntomas clínicos sugieren el desarrollo de hepatotoxicidad, se deben medir inmediatamente las transaminasas séricas. Si en cualquier momento la ALT o AST se incrementa cinco veces por encima del límite superior de normalidad o si la bilirrubina se incrementa tres veces por encima del límite superior de normalidad, se debe interrumpir de inmediato el tratamiento con ZYTIGA® y se debe monitorear cercanamente la función hepática.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Solo se puede reanudar el tratamiento con ZYTIGA® después que las pruebas de la función hepática retornen a los valores basales del paciente y con un nivel de dosis reducida.

Si los pacientes desarrollan hepatotoxicidad severa (ALT o AST 20 veces por encima del límite superior de normalidad) en cualquier momento durante la terapia, se debe discontinuar ZYTIGA® y los pacientes no deben ser tratados nuevamente con ZYTIGA®.

No existen datos sobre eficacia y seguridad clínica de dosis múltiples de acetato de abiraterona cuando se administró a pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa (Child- Pugh Clase B o C). No se pueden predecir ajustes de dosis. ZYTIGA® se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada solo si el beneficio claramente supera el posible riesgo. No se debe utilizar ZYTIGA® en pacientes con insuficiencia hepática severa.
Ha habido reportes raros posteriores a la comercialización de insuficiencia hepática aguda y hepatitis fulminante, algunos con resultado mortal
Retiro de corticosteroides y tratamiento de las situaciones de estrés

Se recomienda precaución y se debe monitorear la insuficiencia adrenocortical si los pacientes dejan de tomar prednisona o la prednisolona. Si se continua con ZYTIGA® despues de retirar los corticosteroides, se debe monitorear a los pacientes por síntomas de exceso de mineralocorticoides.

En pacientes tratados con prednisona o prednisolona que están sometidos a estrés inusual, se puede indicar incrementar la dosificación de un corticosteroide antes, durante y después de la situación estresante.

Uso en combinación con dicloruro de radio 223

En un estudio clínico aleatorizado en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración predominante en huesos, asintomático o levemente sintomático, al momento del desenmascaramiento, la adición de dicloruro de radio 223 a ZYTIGA® más prednisona/prednisolona mostró un incremento en la mortalidad y un incremento en la tasa de fracturas. No se recomienda el dicloruro de radio 223 para su uso en combinación con ZYTIGA® más prednisona/prednisolona fuera de estudios clínicos.

Uso con quimioterapia

No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso concomitante de ZYTIGA® con quimioterapia citotóxica.

Efectos sobre el músculo esquelético

Se han notificado casos de miopatía y rabdomiólisis en pacientes tratados con ZYTIGA®. La mayoría de los casos se desarrollaron en los primeros 6 meses de tratamiento y se recuperaron tras la retirada del tratamiento con ZYTIGA®. Se recomienda precaución en los pacientes tratados simultáneamente con medicamentos asociados con casos de miopatía/rabdomiólisis.

Intolerancia a los excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones adversas

En esta sección se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideraron estar razonablemente asociados con el uso de acetato de abiraterona basado en la evaluación exhaustiva de la información disponible del evento adverso. Una relación causal con acetato de abiraterona no puede ser establecida de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos son conducidos bajo condiciones muy variantes, las tasas observadas de la reacción adversa en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser directamente comparadas con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y puede no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

En un análisis de la reacción adversa de los estudios compuestos de Fase 3 con ZYTIGA®, las reacciones adversas que se observaron en ≥ 10% de los pacientes fueron hipertensión, edema periférico, hipocalemia, infección del tracto urinario e incremento de la aspartato aminotransferasa y/o incremento de la alanina aminotransferasa.

ZYTIGA® puede causar hipertensión, hipocalemia y retención de líquidos como una consecuencia farmacodinámica de su mecanismo de acción. En estudios de fase 3, los efectos mineralocorticoides esperados se observaron con más frecuencia en pacientes tratados con ZYTIGA® frente a los pacientes tratados con el placebo: la hipocalemia 18% frente al 8%, hipertensión 22% frente al 16% y retención de líquidos (edema periférico) 23% frente al 17%, respectivamente. En los pacientes tratados con ZYTIGA®, se observó hipocalemia de grado 3 y 4 en el 6% y el 2% de los pacientes, hipertensión de grado 3 y 4 en el 8% y el 5% de los pacientes y edema por retención de líquidos de grado 3 y 4 en el 1% y el 1% de los pacientes, respectivamente. Los efectos mineralocorticoides generalmente pudieron ser manejados con éxito en términos médicos. El uso concomitante de un corticosteroide reduce la incidencia y la severidad de estas reacciones adversas.

En estudios de pacientes con cáncer de próstata metastásico avanzado que estaban utilizando un agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) o que fueron tratados previamente con orquiectomía, se administró ZYTIGA® a una dosis diaria de 1000 mg en combinación con prednisona o prednisolona a dosis bajas (5 o 10 mg diarios).

En la tabla 1 se muestran las reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia de ≥ 1% (todos los grados):

Tabla 1: Reacciones adversas en ≥ 1% de los pacientes en los estudios clínicos[a]

	1000 mg de ZYTIGA® diariamente con prednisona o prednisolona n = 2659[b]		
Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración			
Edema periférico	20	< 1	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hipocalemia	20	5	<1
Hipertrigliceridemia	1	0	0

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto urinario	**10**	**2**	**<1**
Trastornos hepatobiliares			
ALT incrementada y/o AST incrementada[c]	**13**	**4**	**< 1**
Trastornos vasculares			
Hipertensión	**21**	**6**	**0**
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento			
Fracturas[d]	**7**	**2**	**<1**
Trastornos cardiacos			
Insuficiencia cardiaca[e]	**1**	**< 1**	**<1**
Angina de pecho	**2**	**<1**	**0**
Arritmia	**1**	**0**	**0**
Fibrilación auricular	**3**	**1**	**<1**
Taquicardia	**2**	**<1**	**0**
Trastornos renales y urinarios			
Hematuria	**7**	**1**	**0**
Trastornos gastrointestinales			
Dispepsia	**6**	**0**	**0**

[a] Todos los pacientes estaban utilizando un agonista de la LHRH o se habían sometido a una orquiectomía.
[b] n = pacientes en los que se ha evaluado la seguridad
[c] ALT incrementado y/o AST incrementado incluye ALT incrementado, AST incrementado y función anormal hepática.
[d] Fracturas incluye osteoporosis y todas las fracturas, a excepción de las fracturas patológicas
[e] Insuficiencia cardiaca incluye insuficiencia cardiaca congestiva, disfunción venticular izquierda y disminución de la fracción de eyección

La reacción adversa, insuficiencia suprarrenal, ocurrió en los estudios clínicos de fase 3 a una tasa de 0.3% en los pacientes que recibieron ZYTIGA® y con una tasa del 0.1% en los pacientes que recibieron el placebo.

Efectos cardiovasculares

Los tres estudios de Fase 3 excluyeron a los pacientes con hipertensión no controlada, enfermedad cardiaca clínicamente significativa como el evidenciado por infarto de miocardio, eventos trombóticos arteriales en los últimos 6 meses, angina severa o inestable, insuficiencia cardiaca de clase III o IV de la NYHA (Estudio 301) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV (Estudios 3011 y 302) o medición de la fracción de eyección cardiaca < 50%. Todos los pacientes enrolados (pacientes tratados con el activo y con el placebo) fueron tratados concomitantemente con terapia de privación de andrógenos, predominantemente con el uso de agonistas de la LHRH, la cual se ha asociado con diabetes, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte cardiaca súbita. La incidencia de reacciones adversas cardiovasculares en los estudios de fase 3 en los pacientes que recibieron ZYTIGA® frente a los que recibieron el placebo fue la siguiente: fibrilación auricular 2.6% frente al 2.0%, taquicardia 1.9% frente al 1.0%, angina de pecho: 1.7% frente al 0.8%, insuficiencia cardíaca 0.7% frente al 0.2% y arritmia 0.7% frente al 0.5%.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Hepatotoxicidad

Se han reportado hepatotoxicidad asociada al fármaco con la elevación de ALT, AST y bilirrubina total en pacientes tratados con ZYTIGA®. A lo largo de los estudios clínicos de fase 3 se ha reportado hepatotoxicidad de grado 3 y 4 (por ejemplo, incrementos de ALT o AST > 5 X LSN o incrementos de bilirrubina > 1.5 X LSN) en aproximadamente 6% de los pacientes que recibieron ZYTIGA®, típicamente durante los 3 primeros meses después de iniciar el tratamiento. En el Estudio 3011, se observó hepatotoxicidad de grado 3 o 4 en el 8.4% de los pacientes tratados con ZYTIGA®. Diez pacientes que recibieron ZYTIGA® fueron discontinuados debido a hepatotoxicidad; dos presentaron hepatotoxicidad de grado 2, seis presentaron hepatotoxicidad de grado 3 y dos presentaron hepatotoxicidad de grado 4. Ningún paciente murió de hepatotoxicidad en el Estudio 3011. En los estudios clínicos de fase 3, los pacientes cuyos valores basales de ALT o AST estaban elevados tenían más probabilidades de experimentar elevaciones en la prueba de función hepática que aquellos con valores iniciales normales. Cuando se observaron elevaciones de ALT o AST > 5 X LSN, o elevaciones de bilirrubina > 3 X LSN, ZYTIGA® se suspendió o se discontinuó. En dos casos ocurrió incrementos significativos en las pruebas de función hepática. Estos dos pacientes con función hepática normal basal experimentaron elevaciones de ALT o AST de 15 a 40 X LSN y elevaciones de bilirrubina de 2 a 6 X LSN. Después de la discontinuación de ZYTIGA®, ambos pacientes presentaron normalización de sus pruebas de función hepática y un paciente fue nuevamente tratado con ZYTIGA® sin recurrencia de las elevaciones. En el Estudio 302, se observaron elevaciones de ALT o AST de grado 3 o 4 en 35 (6.5%) pacientes tratados con ZYTIGA®. Las elevaciones de la aminotransferasa se resolvieron en todos los pacientes excepto en 3 (2 con nueva metástasis hepática múltiple y 1 con elevación de AST aproximadamente 3 semanas después de la última dosis de ZYTIGA®). En los estudios clínicos de fase 3, se reportaron la discontinuación del tratamiento debido al incremento de ALT y AST o función hepática anormal en el 1.1 % de los pacientes tratados con ZYTIGA® y en el 0.6% de los pacientes tratados con el placebo; no se reportaron muertes debido a los eventos de hepatotoxicidad.

En los estudios clínicos, se mitigó el riesgo de hepatotoxicidad excluyendo a los pacientes con hepatitis basal o alteraciones significativas en las pruebas de función hepática. En el estudio 3011, se excluyeron a los pacientes con valores basales de ALT y AST > 2.5 X LSN, bilirrubina > 1.5 X LSN o aquellos con hepatitis viral activa o sintomática o con enfermedad hepática crónica; ascitis o trastornos hemorrágicos secundarios a la insuficiencia hepática. En el estudio 301, se excluyeron a los pacientes con valores basales de ALT y AST ≥2.5 X LSN en ausencia de metástasis hepática y > 5 X LSN en presencia de metástasis hepática. En el estudio 302, los pacientes con metástasis hepática no fueron elegidos y se excluyeron a los pacientes con valores basales de ALT y AST ≥ 2.5 X LSN. Las pruebas de función hepática anormal realizadas en los pacientes que participaron en los estudios clínicos fueron manejadas estrictamente requiriendo la interrupción del tratamiento y permitiendo reanudar el tratamiento solo después que las pruebas de función hepática retornaran a los valores basales del paciente. Los pacientes con elevaciones de ALT o AST > 20 X LSN no fueron tratados nuevamente. Se desconoce la seguridad de reanudar del tratamiento en dichos pacientes. No se ha comprendido el mecanismo de la hepatotoxicidad asociado con ZYTIGA®.

Experiencia posterior a la comercialización

A continuación, se describen las reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización en base a reportes espontáneos con ZYTIGA®. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo a la siguiente convención:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Poco frecuente ≥ 1/1000 y < 1/100, Raro ≥ 1/10000 y < 1/1000

Sistema de clasificación de órganos: Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Raro: Alveolitis alérgica

Sistema de clasificación de órganos: Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo
Poco frecuente: Rabdomiolisis, miopatía.

Sistema de clasificación de órganos: Trastornos hepatobiliares
Raro: Hepatitis fulminante, insuficiencia hepática aguda

Sistema de clasificación de órganos: Trastornos cardiacos
Muy raro: Prolongación del intervalo QT y Torsades de Pointes (observado en pacientes que desarrollaron hipocalemia o tenían condiciones cardiovasculares subyacentes).

Nuevas interacciones:

Interacciones

Efecto de los alimentos sobre acetato de abiraterona

La administración de ZYTIGA® con los alimentos incrementa significativamente la absorción de acetato de abiraterona. No se ha establecido la eficacia y la seguridad de ZYTIGA® cuando se administra con los alimentos. ZYTIGA® no se debe tomar con los alimentos.

Interacciones con otros fármacos

Potencial de otros fármacos que afectan las exposiciones a abiraterona

En un estudio clínico de interacción farmacocinética de sujetos sanos previamente tratados con un inductor potente del CYP3A4 (rifampicina, 600 mg una vez al día durante 6 días) seguido de una dosis única de acetato de abiraterona de 1000 mg, la media plasmática de la AUC_{∞} de abiraterona se redujo en un 55%.

Los inductores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital) durante el tratamiento con ZYTIGA® se deben evitar o usar con una cuidadosa evaluación de la eficacia clínica.

En un estudio separado de interacción farmacocinética clínica de sujetos sanos, co-administración de ketoconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, no hubo efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de abiraterona.

Potencial de ZYTIGA® para afectar las exposiciones a otros fármacos

La abiraterona es un inhibidor de las enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos CYP2D6 y CYP2C8. En un estudio clínico para determinar los efectos de acetato de abiraterona (más prednisona) sobre una única dosis de dextrometorfano, sustrato del CYP2D6, la exposición sistémica (AUC) de dextrometorfano se incrementó en aproximadamente 200%. La AUC_{24} para dextrorfano, el metabolito activo del dextrometorfano, se incrementó aproximadamente en 33%.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Se recomienda precaución cuando ZYTIGA® se administra con fármacos activados o metabolizados por CYP2D6, particularmente con fármacos que tienen un índice terapéutico estrecho. Se debe considerar la reducción de la dosis de los fármacos con índice terapéutico estrecho metabolizados por CYP2D6.

En el mismo estudio para determinar los efectos del acetato de abiraterona (más prednisona) sobre una única dosis de teofilina, sustrato del CYP1A2, no se observó incremento de la exposición sistémica de teofilina.

En un estudio de interacción fármaco-fármaco del CYP2C8 en sujetos sanos, la AUC de pioglitazona se incrementó en un 46% y la AUC para M-III y M-IV, los metabolitos activos de la pioglitazona, disminuyeron un 10% cada uno, cuando pioglitazona se administró junto con una dosis única de 1000 mg de acetato de abiraterona. Aunque estos resultados indican que no se esperan incrementos clínicamente significativos en la exposición cuando ZYTIGA® se combina con fármacos que se eliminan predominantemente por CYP2C8, se debe monitorear en los pacientes signos de toxicidad relacionados con un sustrato del CYP2C8 con un índice terapéutico estrecho si se utiliza concomitantemente con ZYTIGA®.

Uso con Espironolactona

Espironolactona se une al receptor androgénico y puede elevar los niveles del antígeno prostático específico (PSA). No está recomendado el uso con ZYTIGA®.

3.1.9.22. ULTIBRO BREEZHALER®

Expediente : 20064394
Radicado : 20191200891
Fecha : 11/10/2019
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:
Cada cápsula dura contiene 110 mcg de Indacaterol + 50 mcg de Glicopirronio

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:
Como tratamiento broncodilatador de mantenimiento que se administra una vez al día para el alivio de los síntomas y la disminución de las reagudizaciones en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Contraindicaciones:
Ultibro breezhaler está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al indacaterol o al glicopirronio, que son componentes de ultibro breezhaler, o a cualquiera de los excipientes.

Ultibro breezhaler no debe administrarse con productos que contienen otros agonistas adrenérgicos de acción prolongada o antagonistas muscarínicos de acción prolongada, que son las clases farmacológicas a las que pertenecen los componentes de ultibro breezhaler.

Asma

Ultibro breezhaler no debe utilizarse para el tratamiento del asma, pues no se tienen datos en esta indicación.

Existe un aumento del riesgo de exacerbaciones severas y de muerte, relacionado con el consumo de agonistas adrenérgicos 2 de acción prolongada (LABAs) como monoterapia en el tratamiento del asma.

El uso de un LABA solo, sin el uso de un medicamento para el control del asma a largo plazo, tal como un corticosteroide inhalado, está contraindicado en el tratamiento del asma.

No debe utilizarse contra episodios agudos.
Ultibro breezhaler no está indicado para el tratamiento de los episodios agudos de broncoespasmo.

Hipersensibilidad
Se han notificado reacciones de hipersensibilidad inmediatamente después de la administración de indacaterol o de glicopirronio, que son componentes de ultibro breezhaler. Si se manifiestan signos indicativos de reacciones alérgicas, especialmente angioedema (lo cual incluye dificultad para respirar o ingerir, hinchazón de lengua, labios y rostro), urticaria o erupción cutánea, se debe retirar de inmediato ultibro breezhaler e instituir un tratamiento alternativo.

Broncoespasmo paradójico
Al igual que sucede con otras terapias inhalatorias, la administración de ultibro breezhaler puede provocar un broncoespasmo paradójico que puede llegar a ser mortal. En caso de broncoespasmo paradójico, se debe retirar de inmediato ultibro breezhaler e instituir un tratamiento alternativo.

Efectos anticolinérgicos vinculados al glicopirronio
Como otros medicamentos que contienen anticolinérgicos, ultibro breezhaler debe utilizarse con cautela en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o retención urinaria.
Se debe asesorar a los pacientes sobre los signos y síntomas de dicho glaucoma y hay que pedirles que dejen de utilizar ultibro breezhaler y que se pongan en contacto con el médico de inmediato cuando aparezcan tales signos o síntomas.

Pacientes con disfunción renal severa
En los pacientes con disfunción renal severa (filtración glomerular estimada inferior a 30 ml/min/1,73 m2) o con insuficiencia renal crónica terminal que necesitan diálisis, ultibro breezhaler solo se debe utilizar si los beneficios previstos justifican los posibles riesgos. Es necesario vigilar de cerca la posible aparición de reacciones adversas en dichos pacientes.

Efectos sistémicos de los agonistas
Por lo general, no se observan efectos clínicamente importantes sobre el aparato cardiovascular tras la administración de ultibro breezhaler en la dosis recomendada; no obstante, como todos los compuestos que contienen agonistas adrenérgicos ?2, ultibro breezhaler debe utilizarse con cautela en los pacientes con trastornos cardiovasculares (coronariopatías, infarto agudo de miocardio, arritmias cardíacas, hipertensión), en los pacientes con trastornos convulsivos o tirotoxicosis y en aquellos extremadamente sensibles a los agonistas adrenérgicos 2.

Al igual que sucede con otros medicamentos que contienen agonistas adrenérgicos β2 inhalados, ultibro breezhaler no debe administrarse más asiduamente o en dosis mayores que lo recomendado.

Efectos cardiovasculares de los agonistas
Como otros fármacos que contienen agonistas adrenérgicos 2, ultibro breezhaler puede provocar un efecto cardiovascular clínicamente significativo en algunos pacientes, que se refleja en aumentos del pulso, la tensión arterial o los síntomas. Ante tales manifestaciones,

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

podría ser necesario retirar el medicamento. Además, los agonistas adrenérgicos pueden producir alteraciones del ecg, como el aplanamiento de la onda t, la prolongación del intervalo qt y la depresión del segmento st, si bien se desconoce la importancia clínica de tales anomalías.

En los estudios clínicos en los que ultibro breezhaler se administró en la dosis terapéutica recomendada no se han observado efectos clínicamente importantes de prolongación del intervalo qtc.

Hipopotasemia con los agonistas
Los agonistas adrenérgicos 2 pueden producir una acusada hipopotasemia en ciertos pacientes, la que a su vez puede tener efectos adversos sobre el aparato cardiovascular. La disminución del potasio sérico suele ser transitoria y no requiere un aporte complementario de potasio. En los pacientes con epoc severa, la hipopotasemia puede verse potenciada por la hipoxia y el tratamiento concomitante, lo cual puede aumentar la propensión a las arritmias cardíacas.

En los estudios clínicos en los que ultibro breezhaler se administró en la dosis terapéutica recomendada no se ha observado que la hipopotasemia produzca efectos clínicamente importantes.

Hiperglucemia con los agonistas
La inhalación de dosis elevadas de agonistas adrenérgicos 2 puede aumentar la glucosa plasmática. Tras el inicio del tratamiento con ultibro breezhaler es necesaria una vigilancia más estrecha de la glucemia en los pacientes diabéticos. En los estudios clínicos prolongados (enlighten y radiate), más pacientes del grupo de ultibro breezhaler (4,9%) que del grupo del placebo (2,7%) experimentaron variaciones clínicamente notables de la glucemia. No se ha investigado ultibro breezhaler en pacientes con diabetes mellitus que no estuviera adecuadamente compensada.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión NPI N.A. del 15 de abril de 2019
- Información para Prescribir Versión NPI N.A. del 15 de abril de 2019
- Decalaracion sucinta Versión NSS N.A. v3.0 del 15 de abril de 2019

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto Versión NPI N.A. del 15 de abril de 2019**
- **Información para Prescribir Versión NPI N.A. del 15 de abril de 2019**
- **Decalaracion sucinta Versión NSS N.A. v3.0 del 15 de abril de 2019**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Nueva dosificación:

Posología y administración

Población destinataria general
La dosis recomendada de Ultibro Breezhaler es la inhalación una vez al día del contenido de una cápsula de 110/50 µg usando el inhalador de Ultibro Breezhaler.

Poblaciones especiales

Disfunción renal
Ultibro Breezhaler puede administrarse en la dosis recomendada a pacientes con disfunción renal leve o moderada. En los pacientes con disfunción renal severa o con insuficiencia renal crónica terminal que necesitan diálisis solo puede administrarse si los beneficios previstos justifican los posibles riesgos.

Disfunción hepática
Ultibro Breezhaler puede administrarse en la dosis recomendada a pacientes con disfunción hepática leve o moderada. No se dispone de datos en pacientes con disfunción hepática severa.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)
Ultibro Breezhaler no debe administrarse a los pacientes menores de 18 años de edad.

Pacientes geriátricos (mayores de 75 años)
Ultibro Breezhaler puede administrarse en la dosis recomendada a los pacientes mayores de 75 años de edad.

Modo de administración
Las cápsulas de Ultibro Breezhaler solo deben administrarse por vía inhalatoria oral, usando únicamente el inhalador de Ultibro Breezhaler. No deben ingerirse.

Ultibro Breezhaler debe administrarse todos los días a la misma hora. Si se olvida una dosis, debe administrarse la dosis siguiente cuanto antes. Se debe pedir a los pacientes que no tomen más de una dosis al día.

Las cápsulas de Ultibro Breezhaler deben conservarse siempre dentro de los blísteres para protegerlas de la humedad y solo deben extraerse INMEDIATAMENTE ANTES DE USARLAS.

Al prescribir Ultibro Breezhaler, se debe enseñar a los pacientes a utilizar correctamente el inhalador. Cuando no se observe una mejoría en la respiración, hay que preguntar al paciente si ha ingerido el medicamento en vez de inhalarlo.

Nuevas precauciones o advertencias:

Advertencias y precauciones
Ultibro Breezhaler no debe administrarse con productos que contienen otros agonistas adrenérgicos β de acción prolongada o antagonistas muscarínicos de acción prolongada, que son las clases farmacológicas a las que pertenecen los componentes de Ultibro Breezhaler.

Asma
Ultibro Breezhaler no debe utilizarse para el tratamiento del asma, pues no se tienen datos en esta indicación.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Existe un aumento del riesgo de exacerbaciones severas y de muerte, relacionado con el consumo de agonistas adrenérgicos β2 de acción prolongada (LABAs) como monoterapia en el tratamiento del asma.

El uso de un LABA solo, sin el uso de un medicamento para el control del asma a largo plazo, tal como un corticosteroide inhalado, está contraindicado en el tratamiento del asma.

No debe utilizarse contra episodios agudos
Ultibro Breezhaler no está indicado para el tratamiento de los episodios agudos de broncoespasmo.

Hipersensibilidad
Se han notificado reacciones de hipersensibilidad inmediatamente después de la administración de indacaterol o de glicopirronio, que son componentes de Ultibro Breezhaler.

Si se manifiestan signos indicativos de reacciones alérgicas, especialmente angioedema (lo cual incluye dificultad para respirar o ingerir, hinchazón de lengua, labios y rostro), urticaria o erupción cutánea, se debe retirar de inmediato Ultibro Breezhaler e instituir un tratamiento alternativo.

Broncoespasmo paradójico
Al igual que sucede con otras terapias inhalatorias, la administración de Ultibro Breezhaler puede provocar un broncoespasmo paradójico que puede llegar a ser mortal. En caso de broncoespasmo paradójico, se debe retirar de inmediato Ultibro Breezhaler e instituir un tratamiento alternativo.

Efectos anticolinérgicos vinculados al glicopirronio
Como otros medicamentos que contienen anticolinérgicos, Ultibro Breezhaler debe utilizarse con cautela en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o retención urinaria.

Se debe asesorar a los pacientes sobre los signos y síntomas de dicho glaucoma y hay que pedirles que dejen de utilizar Ultibro Breezhaler y que se pongan en contacto con el médico de inmediato cuando aparezcan tales signos o síntomas.

Pacientes con disfunción renal severa
En los pacientes con disfunción renal severa (filtración glomerular estimada inferior a 30 ml/min/1,73 m2) o con insuficiencia renal crónica terminal que necesitan diálisis, Ultibro Breezhaler solo se debe utilizar si los beneficios previstos justifican los posibles riesgos. Es necesario vigilar de cerca la posible aparición de reacciones adversas en dichos pacientes.

Efectos sistémicos de los agonistas β
Por lo general, no se observan efectos clínicamente importantes sobre el aparato cardiovascular tras la administración de Ultibro Breezhaler en la dosis recomendada; no obstante, como todos los compuestos que contienen agonistas adrenérgicos β2, Ultibro Breezhaler debe utilizarse con cautela en los pacientes con trastornos cardiovasculares (coronariopatías, infarto agudo de miocardio, arritmias cardíacas, hipertensión), en los pacientes con trastornos convulsivos o tirotoxicosis y en aquellos extremadamente sensibles a los agonistas adrenérgicos β2.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Al igual que sucede con otros medicamentos que contienen agonistas adrenérgicos β2 inhalados, Ultibro Breezhaler no debe administrarse más asiduamente o en dosis mayores que lo recomendado.

Efectos cardiovasculares de los agonistas β
Como otros fármacos que contienen agonistas adrenérgicos β2, Ultibro Breezhaler puede provocar un efecto cardiovascular clínicamente significativo en algunos pacientes, que se refleja en aumentos del pulso, la tensión arterial o los síntomas. Ante tales manifestaciones, podría ser necesario retirar el medicamento. Además, los agonistas adrenérgicos β pueden producir alteraciones del ECG, como el aplanamiento de la onda T, la prolongación del intervalo QT y la depresión del segmento ST, si bien se desconoce la importancia clínica de tales anomalías.

En los estudios clínicos en los que Ultibro Breezhaler se administró en la dosis terapéutica recomendada no se han observado efectos clínicamente importantes de prolongación del intervalo QTc.

Hipopotasemia con los agonistas β
Los agonistas adrenérgicos β2 pueden producir una acusada hipopotasemia en ciertos pacientes, la que a su vez puede tener efectos adversos sobre el aparato cardiovascular. La disminución del potasio sérico suele ser transitoria y no requiere un aporte complementario de potasio. En los pacientes con EPOC severa, la hipopotasemia puede verse potenciada por la hipoxia y el tratamiento concomitante, lo cual puede aumentar la propensión a las arritmias cardíacas.

En los estudios clínicos en los que Ultibro Breezhaler se administró en la dosis terapéutica recomendada no se ha observado que la hipopotasemia produzca efectos clínicamente importantes.

Hiperglucemia con los agonistas β
La inhalación de dosis elevadas de agonistas adrenérgicos β2 puede aumentar la glucemia. Tras el inicio del tratamiento con Ultibro Breezhaler es necesaria una vigilancia más estrecha de la glucemia en los pacientes diabéticos. En los estudios clínicos prolongados (ENLIGHTEN y RADIATE), más pacientes del grupo de Ultibro Breezhaler (4,9%) que del grupo del placebo (2,7%) experimentaron variaciones clínicamente notables de la glucemia. No se ha investigado Ultibro Breezhaler en pacientes con diabetes mellitus que no estuviera adecuadamente compensada.

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones adversas
El perfil toxicológico de Ultibro Breezhaler se basa en la experiencia de uso del medicamento y de los fármacos que lo componen por separado.

Resumen del perfil toxicológico
La experiencia toxicológica con Ultibro Breezhaler comprende hasta 15 meses de exposición al medicamento administrado en la dosis terapéutica recomendada (110/50 µg).

El programa de estudios clínicos de fase III de Ultibro Breezhaler constó de 11 estudios e incluyó a más de 10 000 pacientes con diagnóstico clínico de EPOC de moderada a muy severa. Se agruparon los datos de seguridad de 4352 pacientes que participaron en 9 de tales estudios en los que Ultibro Breezhaler (110/50 µg) se administró una vez al día durante al menos 4 semanas.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Los síntomas característicos del perfil toxicológico son los típicamente anticolinérgicos y adrenérgicos β que se relacionan con los fármacos componentes de la combinación por separado. Las otras reacciones adversas más frecuentes relacionadas con el producto farmacéutico (descritas con una frecuencia de ≥3% y con mayor asiduidad que con el placebo) fueron la cefalea, la tos y la rinofaringitis.

En la dosis recomendada, el perfil toxicológico de Ultibro Breezhaler en los pacientes con EPOC revelaba efectos sistémicos clínicamente insignificantes de estimulación adrenérgica β2. Las variaciones medias de la frecuencia cardíaca eran inferiores a un latido por minuto y los casos de taquicardia fueron raros y se describieron con menor frecuencia que con el placebo. No se han detectado prolongaciones importantes del QTcF en comparación con el placebo. La frecuencia de intervalos QTcF dignos de mención (es decir, >450 ms) y de notificaciones de hipopotasemia fue similar a la del placebo.

Resumen tabulado de las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos
Las reacciones adversas se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA (Tabla 1). La frecuencia de las reacciones adversas se determinó a partir de un conjunto de 3 ensayos comparativos con placebo de fase III de 6 y 12 meses de duración. Se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (de ≥1/100 a <1/10); infrecuentes (de ≥1/1000 a <1/100); raras (de ≥1/10 000 a <1/1000); y muy raras (<1/10 000).

Ultibro Breezhaler produjo reacciones adversas similares a las de los fármacos que lo componen por separado. Como Ultibro Breezhaler contiene indacaterol y glicopirronio, cabe esperar que se produzcan reacciones adversas del mismo tipo y severidad que las que se asocian a tales componentes por separado.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Tabla 1 **Gráfica de Kaplan-Meier de la incidencia acumulada (%) de las reacciones adversas en la semana 52 (población de EPOC comparativa con placebo)**

Reacciones adversas	Indacaterol/glicopirronio 110/50 µg una vez al día *N* = 1106 Tasa (IC del 95%)	Placebo *N* = 748 Tasa (IC del 95%)	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior	16,96 (14,53; 19,74)	19,64 (16,67; 23,06)	Muy frecuente
Rinofaringitis	9,03 (7,26; 11,20)	8,78 (6,77; 11,37)	Frecuente
Infección del tracto urinario	2,86 (1,91; 4,29)	1,49 (0,80; 2,75)	Frecuente
Sinusitis	1,8 (1,11; 2,93)	1,54 (0,82; 2,88)	Frecuente
Rinitis	1,86 (1,16; 2,99)	2,98 (1,16; 2,99)	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico			
Hipersensibilidad	2,06 (1,31; 3,21)	1,90 (1,04; 3,47)	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hiperglucemia y diabetes mellitus	1,65 (0,92; 2,95)	2,42 (1,46; 4,00)	Frecuente
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	0,81 (0,37; 1,76)	0,98 (0,44; 2,21)	Infrecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Mareos	1,74 (1,05; 2,88)	0,95 (0,42; 2,14)	Frecuente
Cefalea	3,24 (2,28; 4,60)	2,66 (1,64; 4,29)	Frecuente
Parestesias	0,09 (0,01; 0,64)	(0)	Rara
Trastornos oculares			
Glaucoma*	0,19 (0,05; 0,75)	(0)	Infrecuente
Trastornos cardíacos			
Cardiopatía isquémica	0,67 (0,32; 1,41)	0,78 (0,29; 2,12)	Infrecuente
Fibrilación auricular	0,8 (0,33; 1,95)	0,24 (0,03; 1,68)	Infrecuente
Taquicardia	0,39 (0,15; 1,04)	0,7 (0,29; 1,66)	Infrecuente
Palpitaciones	0,73 (0,34; 1,56)	1,38 (0,68; 2,80)	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos	6,84 (5,38; 8,68)	5,94 (4,30; 8,17)	Frecuente
Dolor bucofaríngeo, incluida la irritación de garganta	2,95 (2,05; 4,23)	2,71 (1,70; 4,29)	Frecuente
Epistaxis	0,28 (0,09; 0,85)	0,24 (0,03; 1,68)	Infrecuente
Broncoespasmo paradójico	0,18 (0,05; 0,73)	0,51 (0,16; 1,64)	Infrecuente
Trastornos gastrointestinales			
Dispepsia	2,29 (1,49; 3,51)	2,25 (1,32; 3,81)	Frecuente
Caries dental	1,39 (0,79; 2,44)	0,97 (0,43; 2,19)	Frecuente
Boca seca	0,64 (0,31; 1,34)	0,45 (0,14; 1,39)	Infrecuente
Gastroenteritis	0,28 (0,06; 1,18)	0,97 (0,43; 2,18)	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Prurito o erupción	0,56 (0,25; 1,25)	0,91 (0,37; 2,24)	Infrecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor musculoesquelético	0,92 (0,47; 1,81)	1,3 (0,60; 2,78)	Infrecuente
Espasmo muscular	0,85 (0,41; 1,73)	0,44 (0,14; 1,37)	Infrecuente
Dolor en una extremidad	0,74 (0,37; 1,47)	0,14 (0,02; 0,98)	Infrecuente
Mialgia	0,57 (0,25; 1,26)	0,53 (0,17; 1,70)	Infrecuente
Trastornos renales y urinarios			
Obstrucción de la vejiga y retención urinaria	1,03 (0,52; 2,03)	(0)	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Pirexia*	1,96 (1,26; 3,05)	1,47 (0,79; 2,72)	Frecuente
Dolor torácico	1,85 (1,13; 3,02)	1,5 (0,77; 2,92)	Frecuente
Edema periférico	0,65 (0,28; 1,48)	1,09 (0,51; 2,33)	Infrecuente
Fatiga	0,83 (0,41; 1,68)	0,54 (0,20; 1,43)	Infrecuente

De los 1106 pacientes tratados con Ultibro Breezhaler, 946 (86%) estuvieron expuestos durante al menos 26 semanas y 447 (40%) estuvieron expuestos durante al menos 52 semanas. De los 748 pacientes tratados con placebo, 588 (79%) estuvieron expuestos durante al menos 26 semanas y 339 (45%) estuvieron expuestos durante al menos 52 semanas.
*Reacción adversa observada con Ultibro Breezhaler, pero no con los fármacos que lo componen por separado.

Reacciones adversas en notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Durante el uso comercial de Ultibro Breezhaler se han registrado las reacciones adversas que se detallan a continuación. Dado que se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma fiable su frecuencia, de modo que ésta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Tabla 2 **Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)**

Trastornos del sistema inmunológico
Angioedema
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Disfonía

Nuevas interacciones:

Interacciones
Interacciones vinculadas a Ultibro Breezhaler
La administración simultánea de indacaterol y de glicopirronio por vía inhalatoria oral no afectó la farmacocinética individual de cada fármaco en el estado de equilibrio.

No se han realizado estudios de interacción farmacológica específicos con Ultibro Breezhaler. La información sobre las posibles interacciones de Ultibro Breezhaler se basa en el potencial de interacción de los dos fármacos que lo componen por separado.

Interacciones vinculadas al indacaterol
Los estudios in vitro han indicado que el indacaterol tiene escaso potencial de interacción metabólica con fármacos en los niveles de exposición sistémicos que se alcanzan en la práctica clínica.

Bloqueantes adrenérgicos β
Los bloqueantes adrenérgicos β pueden debilitar o antagonizar los efectos de los agonistas adrenérgicos ß2.

Por consiguiente, Ultibro Breezhaler no debe administrarse junto con bloqueantes adrenérgicos β (incluidos los colirios), a menos que su uso sea absolutamente indispensable. En caso de necesidad, se debe dar preferencia a los bloqueantes adrenérgicos β cardioselectivos, aunque estos deben administrarse con precaución.

Fármacos que prolongan el intervalo QTc
Ultibro Breezhaler, como otros medicamentos que contienen agonistas adrenérgicos ß2, debe administrarse con cautela a pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresores tricíclicos o fármacos que prolongan el intervalo QT, pues cabe la posibilidad de que se potencien los efectos de tales sustancias sobre dicho intervalo. Los fármacos que prolongan el intervalo QT pueden aumentar el riesgo de arritmia ventricular.

Simpaticomiméticos
La administración concurrente de otros simpaticomiméticos (solos o en combinación) puede potenciar los efectos no deseados del indacaterol.

Hipopotasemia
El tratamiento simultáneo con derivados de la metilxantina, esteroides o diuréticos no ahorradores de potasio puede potenciar el posible efecto hipopotasémico de los agonistas adrenérgicos ß2.

Interacciones farmacológicas basadas en el metabolismo y el transporte
La inhibición de factores clave de la depuración del indacaterol, tales como la isoenzima 3A4 del citocromo P (CYP3A4) y la glucoproteína P (gpP), no afecta la

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

seguridad de las dosis terapéuticas de indacaterol. Se realizaron estudios de interacción farmacológica con inhibidores potentes y específicos de la CYP3A4 y la gpP (es decir, ketoconazol, eritromicina, verapamilo y ritonavir). El verapamilo se usó como inhibidor prototípico de la gpP y dio lugar a un AUC entre 1,4 y dos veces mayor y una Cmáx 1,5 veces mayor. Cuando el indacaterol se administró con eritromicina se obtuvo un AUC entre 1,4 y 1,6 veces mayor y una Cmáx 1,2 veces mayor. La inhibición conjunta de la gpP y la CYP3A4 mediante el ketoconazol (un inhibidor extremadamente potente de ambas) duplicó el AUC y produjo una Cmáx 1,4 veces mayor. El tratamiento simultáneo con ritonavir (otro inhibidor de la CYP3A4 y la gpP) produjo un AUC entre 1,6 y 1,8 veces mayor, pero la Cmáx no se vio afectada. Todos estos datos indican que la modulación de la actividad de la gpP y la CYP3A4 afecta la depuración sistémica, y que la duplicación del AUC causada por el ketoconazol, un potente inhibidor de ambas, es un reflejo del impacto de la inhibición conjunta máxima. Dados los antecedentes de seguridad del tratamiento con indacaterol en los ensayos clínicos de hasta un año de duración en los que se administraron dosis de 600 µg del fármaco, la magnitud del aumento de la exposición debido a interacciones farmacológicas no plantea ningún riesgo de seguridad.

Interacciones vinculadas al glicopirronio
Los estudios in vitro revelan que no es probable que el glicopirronio inhiba o induzca el metabolismo de otros fármacos ni procesos en los que participan transportadores de fármacos. El metabolismo que involucra la participación de varias enzimas desempeña un papel secundario en la eliminación del glicopirronio. Es poco probable que la inhibición o la inducción del metabolismo del glicopirronio alteren de forma significativa la exposición sistémica al fármaco.

Anticolinérgicos
No se ha estudiado la administración de Ultibro Breezhaler con medicamentos inhalados que contienen anticolinérgicos y, por consiguiente, como en el caso de otros medicamentos que contienen anticolinérgicos, no se recomienda.

Cimetidina u otros inhibidores del transporte de cationes orgánicos
En un estudio clínico efectuado en voluntarios sanos, la cimetidina, un inhibidor del transporte de cationes orgánicos que contribuye supuestamente a la eliminación renal del glicopirronio, aumentó la exposición total (AUC) al glicopirronio en un 22% y redujo la depuración renal en un 23%. A juzgar por la magnitud de estas variaciones, no cabe esperar que se produzcan interacciones farmacológicas de interés clínico cuando se administra el glicopirronio junto con cimetidina u otros inhibidores del transporte de cationes orgánicos.

3.1.9.23. CLAVULIN TABLETAS 1g

Expediente : 209244
Radicado : 20191201010
Fecha : 11/10/2019
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:
Cada tableta contiene 875 mg de Amoxicilina + 125 mg de Acido Clavulanico

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones:
Clavulin es un agente antibiótico que exhibe claramente un amplio espectro de actividad contra los patógenos bacterianos que se presentan comúnmente en la práctica general y en

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

los hospitales. La acción inhibidora de β-lactamasas, que posee el clavulanato, extiende el espectro de la amoxicilina para que así pueda abarcar un mayor número de microorganismos, con inclusión de muchos resistentes a otros antibióticos betalactámicos.

Clavulin debe utilizarse de conformidad con las directrices locales oficiales sobre prescripción de antibióticos y datos locales sobre sensibilidad las formulaciones orales de clavulin, para un régimen de dosificación dos veces al día, se indican en el tratamiento a corto plazo de infecciones de origen bacteriano en los siguientes sitios:

1. Infecciones de las vías respiratorias superiores (con inclusión de ent, por sus siglas en inglés) p.ej., amigdalitis, sinusitis, otitis media.
2. Infecciones de las vías respiratorias inferiores, p.ej., exacerbación aguda de bronquitis crónica, neumonía lobular y bronconeumonía.
3. Infecciones de las vías genitourinarias, p.ej., cistitis, uretritis, pielonefritis.
4. Infecciones cutáneas y de los tejidos blandos, p.ej., forúnculos, abscesos, celulitis, heridas infectadas.
5. Infecciones de los huesos y articulaciones, p.ej., osteomielitis.
6. Infecciones dentales, p.ej., abscesos dentoalveolares.
7. Otras infecciones, p.ej., aborto séptico, septicemia puerperal, sepsis intrabdominal

La sensibilidad a clavulin mostrará variación con respecto a la geografía y el tiempo.

Contraindicaciones:
Clavulin se contraindica en aquellos pacientes con un historial de hipersensibilidad a los agentes betalactámicos, p.ej., penicilinas y cefalosporinas.

Clavulin se contraindica en los pacientes con un historial previo de disfunción hepática/ictericia asociada con la administración de clavulin

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191201010
- Información para Prescribir allegado mediante radicado No. 20191201010

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto allegado mediante radicado No. 20191201010**
- **Información para Prescribir allegado mediante radicado No. 20191201010**

Nuevas precauciones o advertencias:

Antes de iniciar la terapia con CLAVULIN, debe llevarse a cabo una investigación cuidadosa sobre reacciones previas de hipersensibilidad a penicilinas, cefalosporinas u otros alérgenos.

En pacientes bajo terapia con penicilina, se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales (incluyendo reacciones

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

anafilactoides y reacciones adversas cutáneas severas). Es más probable que estos tipos de reacciones se presenten en individuos con algún historial de hipersensibilidad a la penicilina. En caso de que ocurra una reacción alérgica, será necesario descontinuar la terapia con CLAVULIN e instituir una terapia alternativa apropiada. Las reacciones anafilácticas serias requieren tratamiento de emergencia inmediato con adrenalina. Puede también requerirse oxígeno, esteroides intravenosos (i.v.) y manejo de vías respiratorias (incluida la intubación).

Se debe evitar el uso de CLAVULIN si se sospecha mononucleosis infecciosa, ya que este padecimiento se ha asociado con la ocurrencia de exantema morbiliforme después de la administración de amoxicilina.

Ocasionalmente, su uso por periodos prolongados puede dar lugar a una proliferación de microorganismos no sensibles.

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con el uso de antibióticos, y puede variar en cuanto a gravedad desde leve hasta riesgoso para la vida. Por lo tanto, es importante tener presente su diagnóstico en pacientes que desarrollan diarrea durante o después de recibir antibióticos. Si se presenta diarrea prolongada o significativa, o si el paciente experimenta calambres abdominales, se debe descontinuar inmediatamente el tratamiento y los pacientes deben ser estudiados.

En raras ocasiones se ha reportado una prolongación anormal en el tiempo de protombina (incremento en INR) en pacientes que reciben CLAVULIN y anticoagulantes orales. Se debe instituir una vigilancia adecuada cuando se prescriban anticoagulantes de manera concurrente. Es posible que se requiera ajustar la dosis de los anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación.

En algunos pacientes que reciben CLAVULIN, se han observado cambios en las pruebas de función hepática. La importancia clínica de estos cambios es incierta. CLAVULIN debe administrarse cuidadosamente en los pacientes que exhiben indicios de disfunción hepática.

En raras ocasiones se ha comunicado ictericia colestásica, la cual puede ser severa, pero generalmente reversible. Los signos y síntomas pueden hacerse evidentes hasta que transcurren seis semanas a partir de la suspensión del tratamiento.

En aquellos pacientes con insuficiencia renal, debe realizarse un ajuste en la dosificación de CLAVULIN siguiendo las recomendaciones de la Dosis y Administración.

En muy raras ocasiones, y particularmente en la terapia parenteral, se ha observado cristaluria en pacientes con diuresis reducida. Durante la administración de dosis altas de amoxicilina, se recomienda mantener una ingesta de líquidos y una diuresis adecuadas, con el fin de reducir la posibilidad de ocurrencia de cristaluria asociada con la administración de amoxicilina.

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones Adversas

Para determinar la frecuencia de ocurrencia de las reacciones adversas que van de muy comunes a raras, se utilizaron datos obtenidos de pruebas clínicas amplias. Las frecuencias asignadas a todas las demás reacciones adversas (es decir, aquellas que ocurrieron en <1/10,000) se determinaron principalmente con el uso de datos

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

posteriores a la comercialización, y se refieren a una tasa comunicada, más que a una frecuencia verdadera.
Se ha empleado la siguiente convención para la clasificación de la frecuencia:

Muy común ≥1/10
Común ≥1/100 a <1/10
No común ≥1/1000 a <1/100
Raro ≥1/10,000 a <1/1000
Muy raro <1/10,000.

Infecciones e infestaciones
Común **Candidiasis mucocutánea**

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático
Raros **Leucopenia (con inclusión de neutropenia) y trombocitopenias reversibles**
Muy raros **Agranulocitosis reversible y anemia hemolítica. Demora en el tiempo de sangrado y tiempo de protrombina**

Trastornos del sistema inmunitario
Muy raros **Edema angioneurótico, anafilaxia, síndrome similar a la enfermedad del suero, vasculitis alérgica.**

Trastornos del sistema nervioso
No comunes **Mareos, cefalea**
Muy raros **Hiperactividad reversible, meningitis aséptica, convulsiones. Pueden presentarse convulsiones en los pacientes con insuficiencia de la función renal, o en aquellos que reciben dosis altas. Trastornos gastrointestinales**

Adultos
Muy común **Diarrea**
Comunes **Náuseas, vómito**
Niños
Comunes **Diarrea, náuseas, vómito**

Todas las poblaciones:

Los casos de náuseas se asocian con mayor frecuencia con la administración oral de dosis más altas. Si hay indicios de reacciones gastrointestinales, éstas pueden reducirse tomando CLAVULIN al inicio de alguna comida.

No común **Indigestión**
Muy raros **Colitis asociada con la administración de antibióticos.**
Lengua pilosa negra

Trastornos hepatobiliares
No comunes **Se ha notado un aumento moderado en los niveles de AST o ALT (por sus siglas en inglés), o de ambos, en los pacientes tratados con agentes antibióticos pertenecientes a la clase de los betalactámicos, pero se desconoce la importancia de estos hallazgos.**
Muy raros **Hepatitis e ictericia colestásica. Estos efectos han sido observados con otras penicilinas y cefalosporinas.**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Los efectos hepáticos han sido comunicados predominantemente en varones y pacientes de edad avanzada, y pueden asociarse con un tratamiento por periodos prolongados. En muy raras ocasiones estos efectos se han comunicado en niños.

De ordinario, los signos y síntomas se presentan durante el tratamiento, o poco después del mismo, pero en algunos casos se hacen evidentes hasta que transcurren varias semanas a partir de la suspensión del tratamiento. Generalmente son reversibles. Los efectos hepáticos pueden llegar a ser severos y, en circunstancias extremadamente raras, se han comunicado muertes. Casi siempre han ocurrido en pacientes que padezcan una grave enfermedad subyacente, o que se encuentran tomando medicaciones concomitantes conocidas por su potencial de ocasionar efectos en el hígado.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo
No comunes Exantema, prurito, urticaria
Raro Eritema multiforme
Muy raros Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, dermatitis vesicular y exfoliativa, pustulosis exantematosa aguda generalizada (PEAG) y reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Si se presenta cualquier reacción de dermatitis alérgica, debe suspenderse el tratamiento.

Trastornos renales y urinarios
Muy raros Nefritis intersticial, cristaluria

En cuanto a la solicitud de modificación de dosificación, la Sala aclara que esta ya fue aprobada en el Acta No. 14 de 2019 SEM, numeral 3.1.9.11.

3.1.9.24. BISOLVON TS® JARABE

Expediente : 19993712
Radicado : 20191042883 / 20191191795
Fecha : 30/09/2019
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada 100 mL contiene 02 g de Hidrobromuro de Dextrometorfano Monohidrato

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones:
Antitusivo para el tratamiento sintomático de la tos irritable (tos no productiva/seca).

Contraindicaciones:

Contraindicaciones:
- No administrar a niños menores de 12 años
- En pacientes con hipersensibilidad conocida a los componentes de dextrometorfano o a otros componentes de la formulación.
- Asma bronquial.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Neumonía.
- Insuficiencia respiratoria.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

- Depresión respiratoria.
- Lactancia.
- En caso de condiciones hereditarias raras que pueden ser incompatibles con un excipiente del producto.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019008197 emitido mediante Acta No.14 de 2019 numeral 3.1.9.6, allegando estudios clínicos en el grupo etario de 6 a 12 años, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir Versión INFORMACIÓN FUNDAMENTAL DEL PRODUCTO, DE USO INTERNO (COMPANY CORE DATA SHEET, CCDS) Dextromethorpan + Combinations CCDS 4.1 Revisado el 17 de Diciembre de 2018

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**

Nuevas contraindicaciones:

BISOLVON TS® está contraindicado en los siguientes casos:

- En pacientes con hipersensibilidad conocida al dextrometorfano o a cualquiera de los demás componentes de la formulación.
- No administrar a niños menores de 12 años.
- Tratamiento concomitante o dentro de las 2 semanas previas, con inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO).
- Asma bronquial.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Neumonía.
- Insuficiencia respiratoria.
- Depresión respiratoria.
- Lactancia

Nuevas precauciones o advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se han reportado casos de abuso de drogas con dextrometorfano, incluidos casos en niños y adolescentes. La mayoría de los informes de casos involucraban pacientes con antecedentes de abuso de drogas y/o alcohol y/o trastornos psiquiátricos.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Se recomienda precaución particularmente en el uso en mayores de 12 años, adultos jóvenes y pacientes con antecedentes de abuso de drogas y/o alcohol.

El dextrometorfano tiene potencial adictivo. Los pacientes pueden desarrollar tolerancia, así como dependencia física y mental.

Los pacientes no deben exceder la dosis recomendada ni la duración del tratamiento.

Evite la ingesta de bebidas alcohólicas mientras usa dextrometorfano. El dextrometorfano potencia el efecto inhibitorio del alcohol en el sistema nervioso central.

BISOLVON TS® debe usarse con precaución en los pacientes que reciban tratamiento con fármacos serotoninérgicos (que no sean inhibidores de la MAO), tales como inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) (p. ej., fluoxetina, paroxetina) o antidepresivos tricíclicos.

El dextrometorfano debe usarse con precaución en pacientes con falla renal o hepática. A los pacientes con insuficiencia renal o hepática severa, se les debe reducir la dosis o aumentar los intervalos entre dosis.

En vista de la potencial liberación de histamina, debe evitarse el uso de BISOLVON TS® en pacientes con mastocitosis.

BISOLVON TS® no se recomienda para la supresión de la tos crónica.

En casos de tos productiva con producción considerable de mucosidad (p. ej., pacientes con condiciones como bronquiectasia y fibrosis quística) o en pacientes con enfermedades neurológicas asociadas con una disminución marcada del reflejo tusivo (como accidente cerebrovascular, enfermedad de Parkinson y demencia), el tratamiento antitusivo con BISOLVON TS® debe administrarse con particular precaución y únicamente tras una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio.

El dextrometorfano es metabolizado por el citocromo P450 2D6 (CYP2D6). El uso concominante de dextrometorfano e inhibidores del CYP2D6, pueda exagerar o prolongar los efectos del dextrometorfano. Los metabolizadores lentos de inhibidores del CYP2D6 pueden experimentar efectos exacerbados del dextrometorfano.

Advertencias relacionadas con los excipientesEste producto contiene 28,6 g de maltitol por cada dosis diaria máxima recomendada para los adultos y adolescentes de más de 12 años de edad.

Los pacientes afectados por el trastorno hereditario raro de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Este producto puede tener un leve efecto laxante.

Este producto contiene metil parahidroxibenzoato, el cual puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas)

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones Adversas La siguiente clasificación de frecuencia CIOMS se utiliza cuando sea aplicable:

Muy frecuentes ≥ 10%
Frecuentes ≥ 1 y < 10%

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Infrecuentes ≥ 0,1 y < 1%
Raros ≥ 0,01 y < 0,1%
Muy raros < 0,01%
Desconocidos no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Trastornos del sistema nervioso
Muy frecuentes: somnolencia, mareos.
Desconocidos: vértigo, habla confusa y nistagmo, distonía.

Trastornos del sistema inmunológico
Desconocidos: reacciones de hipersensibilidad, urticaria, erupción fija por fármaco, reacción anafiláctica, angioedema, broncoespasmo.

Trastornos psiquiátricos
Frecuentes: confusión
Desconocidos: alucinaciones, se ha informado dependencia del fármaco en las personas que abusan del dextrometorfano.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Desconocidos: reacciones cutáneas como erupción con prurito, erupción fija por fármaco.

Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos y constipación).

Trastornos generales y afecciones del lugar de la administración
Frecuentes: fatiga

Nuevas interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

El dextrometorfano puede incrementar el riesgo de toxicidad por serotonina (síndrome serotonínico), particularmente si se administra junto con otros fármacos con efecto serotoninérgico, como los inhibidores de la MAO o los ISRS. En particular, el pretratamiento o el tratamiento concomitante con fármacos que afectan el metabolismo de la serotonina, tales como antidepresivos del tipo de los inhibidores de la MAO, puede dar lugar al desarrollo de síndrome serotonínico con síntomas característicos como hiperactividad neuromuscular (p. ej., temblor, clono, mioclonía, hiperreflexia y rigidez piramidal), hiperactividad autonómica (p. ej., diaforesis, fiebre, taquicardia, taquipnea, midriasis), y estado mental alterado (p. ej., agitación, excitación, confusión).

La administración concomitante de otras sustancias, con efecto supresor sobre el SNC, entre ellas el alcohol, puede dar lugar a una potenciación mutua de este efecto.

El dextrometorfano se metaboliza por el CYP2D6 y tiene un metabolismo extenso de primer paso. El uso concomitante de inhibidores potentes de la enzima CYP2D6, puede incrementar las concentraciones de dextrometorfano en el cuerpo a múltiples niveles, más altos de lo normal. Esto aumenta el riesgo para el paciente de los efectos tóxicos del dextrometorfano.

Si el dextrometorfano se utiliza en combinación con secretolíticos en pacientes con enfermedad preexistente de pulmón, como fibrosis quística y bronquiectasia las cuales

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

se ven afectadas por una hipersecreción de moco, la reducción del reflejo tusivo puede provocar una grave acumulación de mucosidad.

En cuanto a la solicitud de ampliación del grupo etario para incluir a niños de 6 a 12 años, la Sala recomienda negarla, dado que la información presentada no permite establecer un balance beneficio riesgo favorable en este grupo etario y se trata de un medicamento de venta libre con eventos adversos (14.3%) serios en este grupo que incluyen trastornos del sistema nervioso central y psiquiátricos, informados en el PSUR aportado por el interesado.

En cuanto a la solicitud de modificación de la dosificación, la Sala no considera pertinente ampliar el grupo etario de 6 a 12 años toda vez considera que un cuadro clínico que se acompañe de tos de suficiente intensidad para necesitar tratamiento farmacológico, requiere evaluación médica sistemática para determinar el origen de la tos. Adicionalmente, la Sala considera que la eficacia del producto es marginal y el propio interesado aporta un estudio en el que la eficacia no es superior a la obtenidad con la miel en el control de la tos en pacientes, con tos asociadas a infecciones respiratorias altas.

Por último, la Sala recomienda negar la información para prescribir dado que no se ajusta al presente concepto.

3.1.9.25. SECNIDAZOL TABLETAS RECUBIERTAS X 500 MG

Expediente : 37919
Radicado : 20191092956
Fecha : 17/05/2019
Interesado : Genfar S.A.

Composición: Cada tableta contiene 500 mg de Secnidazol

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:
Tricomoniasis y amebiasis.

Contraindicaciones:

Antecedentes de discrasias sanguíneas, enfermedades del sistema nervioso central, niños menores de dos (2) años de edad, primer trimestre del embarazo. Durante el tratamiento no deben ingerirse bebidas alcohólicas. En la promoción al cuerpo médico debe advertirse que el secnidazol produce cáncer en animales de experimentación por lo tanto se considera potencialmente peligroso en humanos.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificacion de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir Versión IP Secnidazol tabletas 500 MG VR. V.2.0 COL

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Nueva dosificación

Posología
Amebiasis intestinal aguda sintomática:
Adultos: administrar una única dosis de 2 g al inicio de una comida.
Niños: administrar una única dosis de 30 mg/kg/día. La duración del tratamiento es de 1 día.

Amebiasis intestinal aguda asintomática:
Administrar las mismas dosis diarias por 3 días.

Amebiasis extraintestinal:
Adultos: 1,5 g diarios en una o varias dosis al inicio de una comida durante 5 días.
Niños: 30 mg/kg/día en una o varias dosis al inicio de una comida durante 5 días.

Tricomoniasis:
Adultos: Administrar una única dosis de 2 g al inicio de una comida.

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los derivados del imidazol.
- Embarazo y lactancia.
- Niños menores de dos años de edad

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Secnidazol debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad orgánica activa del sistema nervioso central.
- Durante el tratamiento no deben ingerirse bebidas alcohólicas.
- Secnidazol no se debe administrar a pacientes con antecedentes de discrasias sanguíneas.

Advertencia sobre excipientes

Secnidazol 500 mg tabletas recubiertas:
Contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia a lactosa de lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Tener en cuenta en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus

Nuevas reacciones adversas

Muy frecuentes (>1/10):
Desórdenes gastrointestinales con náuseas, vómito, dolor en la parte superior del abdomen (dolor epigástrico), gastralgia, sabor metálico, glositis, estomatitis.

Frecuentes (>1/100, <1/10):
Trastornos del sistema inmune Reacciones de hipersensibilidad (fiebre, eritema, urticaria, angioedema y reacciones anafilácticas).

Poco frecuentes (>1/1000, <1/100):
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Leucopenia moderada, que es reversible después de la interrupción del tratamiento.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Raras (>1/10000, <1/1000):
Trastornos del sistema nervioso Vértigo, desórdenes de coordinación y ataxia, parestesia, neuropatía sensorial y motora periférica, polineuropatía sensitivo-motora.

Frecuencia no conocida (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles):
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Rash

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Combinaciones no recomendadas

- Disulfiram: desorden psicótico agudo, confusión mental.
- Alcohol: Efecto antabuse o disulfiram (sensación de calor, enrojecimiento, vómito, taquicardia).Se deben evitar las bebidas alcohólicas y medicamentos que contengan alcohol.

Combinación que requieren precaución

- Anticoagulantes orales (warfarina): el secnidazol potencia el efecto anticoagulante y el riesgo de hemorragia puesto que retrasa el metabolismo hepático de la warfarina.
  Se recomienda monitorear con mayor frecuencia el tiempo de protrombina y el INR; la dosis de la warfarina debe ser ajustada durante el tratamiento con secnidazol y 8 días después de terminado el mismo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.12 Inclusión / Exclusión de medicamentos vitales

3.1.12.1. TRIENTINA TETRAHIDROCLORURO EQUIVALENTE A 150 MG DE TRIENTINA BASE (TABLETAS)

Radicado : 20191176318
Fecha : 10/09/2019
Interesado : Valentech Pharma

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión del medicamento Trientina tetrahidrocloruro equivalente a 150 mg de trientina base (tabletas) en normas farmacológicas y en el listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND).

- Describen que el medicamento Trientina Clorhidrato x 250 mg en cápsulas en el acta 22 de 2016 cuenta con aprobación de la evaluación farmacológica, por tanto el medicamento Trientina clorhidrato capsulas x 250 mg se encuentran incluidas en normas farmacológicas
- El interesado afirma que la trientina tetrahidrocloruro corresponde a la misma molécula base de trientina clorhidrato, donde la diferencia se encuentra en la sal adjuntando información de bioequivalencia y la ficha técnica de otra agencia sanitaria. Adicionalmente manifiestan que el mecanismo de acción se debe a la capacidad de la trientina de formar complejos de cobre y la actividad farmacológica depende de la trientina base

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

- Sobre el medicamento propuesto, Trientina x 150 mg en tabletas el interesado considera que se encuentra dentro de los intervalos de dosificación soportados dentro de la evaluación farmacológica
- Citan que la SEMNNIMB en el numeral realizó una aclaración: 3.3.7.ACLARACIÓN NORMAS FARMACOLÓGICAS
  El Grupo de Apoyo a Salas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar si son equivalentes las inclusiones en el Manual de Normas Farmacológicas para las formas farmacéuticas tableta, gragea, tableta recubierta y cápsula dura que no modifiquen su liberación, en los productos sometidos a renovación.
  CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que la inclusión en el Manual de Normas Farmacológicas de las formas farmacéuticas tableta, gragea, tableta recubierta y cápsula dura son equivalentes siempre y cuando estas no modifiquen la liberación del o los principio(s) activos contenidos en estas y en las concentraciones previamente aprobadas
  Adicionalmente la Sala considera que el polvo para reconstituir a solución o suspensión inyectable es equivalente con las formas farmacéuticas solución o suspensión inyectable, manteniendo la misma concentración
- Describen que la forma farmacéutica tableta propuesta, permite fraccionamiento para dosificación en niños a diferencia de la cápsula actualmente incluida en el LMVND
- Finalmente describen que la Trientina clorhidrato capsulas requiere almacenamiento en condiciones de refrigeración y cadena de frío, mientras la Trientina tetrahidrocloruro es estable en condiciones de zona climática IV, por lo tanto contaría con demostración de eficacia y seguridad para ser incluido en normas farmacológicas y en el LMVND.
-

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.12.2. ANFOTERICINA B LIPOSOMAL

Radicado : 20191183302 / 20191185719
Fecha : 08/10/2019
Interesado : Stendhal - Amalia Di Giacomo

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento Anfotericina B Liposomal del listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND), afirman que cuentan con las unidades necesarias para cubrir la demanda del país.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.12.3. L ASPARAGINASA 1000 UI/1mL

Radicado : 20191194787
Fecha : 04/10/2019
Interesado : Tecnofarma Colombia S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento L asparaginasa 1000 UI/1mL del listado de

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

medicamentos vitales no disponibles (LMVND), informan que como titular cuentan con las unidades necesarias para cubrir la demanda del país.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.12.4 HEPATITIS B -VIRUS INACTIVADO - ANTÍGENO DE SUPERFICIE DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B (HBsAg) SUSPENSIÓN INYECTABLE 3 µg / Ml, 20 µg / 1 mL y 40 µg /1 mL

Radicado : 20191195467
Fecha : 04/10/2019
Interesado : Sanofi Pasteur SA

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento Hepatitis B -Virus Inactivado - Antígeno de Superficie del Virus de la Hepatitis B (HBSAG) Suspensión Inyectable de 3, 20 y 40 microgramos por mL del listado de medicamentos vitales no disponibles, manifestando disponibilidad suficiente y oportuna del medicamento en el país.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.12.5 ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA 50 mg + CIPIONATO DE ESTRADIOL 10 mg/1mL SUSPENSIÓN INYECTABLE

Radicado : 20191197323
Fecha : 08/10/2019
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se reevalúe la inclusión del medicamento acetato de medroxiprogesterona 50 mg + cipionato de estradiol 10 mg/1mL Suspensión inyectable del listado de medicamentos vitales no disponibles, manifestando que a pesar de la no disponibilidad suficiente y oportuna del medicamento en el país, existen alternativas terapéuticas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.12.6 TESTOSTERONA UNDECANOATO SOLUCIÓN INYECTABLE 250 mg / 1 mL

Radicado : 20191199410
Fecha : 10/10/2019
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se reevalúe la inclusión del medicamento testosterona undecanoato solución

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

inyectable 250 mg / 1 ml del listado de medicamentos vitales no disponibles, manifestando que cuentan con la disponibilidad suficiente y oportuna del medicamento en el país.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.12.7 DAPSONA TABLETAS X 50 MG

Radicado : 20191198249
Fecha : 10/10/2019
Interesado : Liminal Therapeutics SAS

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento DAPSONA tabletas x 50 mg del listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND), afirman que cuentan con las unidades necesarias para cubrir la demanda del país.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.12.8 INDOMETACINA POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE X 0,5 MG/1ML

Radicado : 20191198247
Fecha : 09/10/2019
Interesado : Liminal Therapeutics SAS

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento indometacina polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable x 0,5 mg/1mL del listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND), afirman que cuentan con las unidades necesarias para cubrir la demanda del país.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.12.9 INHIBIDOR C1 ESTERASA POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE X 500UI

Radicado : 20191199474
Fecha : 10/10/2019
Interesado : Baxalta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión del medicamento INHIBIDOR C1 ESTERASA Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable en el listado de medicamentos vitales no disponibles, frente a que consideran que cumplen con los criterios establecidos en la normatividad vigente

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.13. Unificaciones

3.1.13.1. GENERADOR DE RADIONUCLEIDO (99Mo/99mTc) SOLUCIÓN DE PERTECNETATO (99mTc) DE SODIO

CONCEPTO: La siguiente unificación de la información farmacológica aplica para todos los productos que contengan Generador de radionucleido (^{99}Mo/^{99m}Tc), solución de Pertecnetato (^{99m}Tc) de Sodio en la siguiente composición y formas farmacéuticas:

Composición

El generador de radionúclidos contiene el isótopo padre ^{99}Mo adsorbido en una columna de cromatografía, de la que se eluye el Pertecnetato (^{99m}Tc) de Sodio inyectable en solución estéril
El eluido de Pertecnetato (^{99m}Tc) de Sodio se produce por medio del generador de radionúclidos (^{99}Mo/^{99m}Tc). El tecnecio (^{99m}Tc) decae con emisión de radiación gamma con una energía media de 140 keV y un semiperíodo de 6,02 horas, dando lugar a tecnecio (^{99}Tc) que, dado su período de semidesintegración prolongado de 2,13 x 10^5 años, puede ser considerado como casi estable.

Forma farmacéutica:

Solución Inyectable

Indicaciones:

La solución de Pertecnetato (99mTc) de Sodio puede utilizarse para la radiomarcación de kits para la preparación radiofarmacéutica aprobados por la agencia sanitaria o bien puede administrarse directamente in vivo. Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

Cuando se administra directamente sin radiomarcar en adultos, la solución de Pertecnetato (99mTc) de Sodio se utiliza como ayuda de diagnóstico en los siguientes procedimientos:

a) Gammagrafía tiroidea: obtención directa de imágenes y medida de la captación tiroidea para obtener información sobre el tamaño, posición, nodularidad y función de la glándula en la enfermedad tiroidea.
b) Gammagrafía salival: evaluación de la función de las glándulas salivales y de la permeabilidad del conducto.
c) Localización de mucosa gástrica ectópica: divertículo de Meckel.
d) Gammagrafía cerebral: identificación de fisuras de la barrera hematoencefálica producidas por un tumor, infarto, hemorragia o edema, cuando no existen otros métodos disponibles.

Cuando se utiliza junto con un tratamiento previo con un agente reductor para efectuar el marcaje de los hematíes con Pertecnetato (99mTc) de Sodio

e) Gammagrafía cardíaca y vascular:
- Angiocardiogammagrafía para:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

- Evaluación de la fracción de eyección ventricular
- Evaluación de la motilidad global y regional de la pared cardíaca
- Obtención de imágenes de fase miocárdica
- Obtención de imágenes de perfusión de órganos o de anomalías vasculares.
f) Diagnóstico y localización de hemorragia gastrointestinal oculta
Después de una instilación ocular de solución estéril de Pertecnetato (99mTc) de Sodio:
g) Gammagrafía del conducto lacrimal: evaluación de la permeabilidad de los conductos lacrimales.
h) imágenes de la vejiga urinaria (cistografía isotópica directa para la detección de reflujo vesico-uretral

El Pertecnetato (99mTc) de Sodio se usa en pacientes pediátricos como agente para imágenes de la tiroides, imágenes de la vejiga urinaria (cistografía isotópica directa para la detección de reflujo vesico-uretral).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes
No es aconsejable el uso de sustancias radioactivas en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias: El riesgo asociado a la radiación con el uso de Pertecnetato (99mTc) de Sodio es mayor en niños que en adultos y, en general en los niños más pequeños es mayor el riesgo debido a mayores dosis absorbidas. Estos riesgos mayores se deben tener en cuenta en todas las evaluaciones de riesgo-beneficio que involucran a niños. La exposición a la radiación acumulada a largo plazo puede estar asociada con un mayor riesgo de cáncer tanto en adultos como en población pediátrica.

Precauciones:

Al igual que en el uso de cualquier material radiactivo, se debe tener cuidado de minimizar la exposición a la radiación en el paciente, en consonancia con el manejo adecuado de este y para asegurar la exposición mínima a la radiación para los trabajadores ocupacionalmente expuestos.

Para información sobre contraindicaciones, precauciones y advertencias en particular de los medicamentos aprobados y autorizados para ser radiomarcados con Pertecnetato (99mTc) de Sodio, se debe consultar la ficha técnica del medicamento en concreto que se va a radiomarcar.

Después de la finalización del procedimiento de imagen nasolagrimal, el lavado de la nariz y el lavado de los ojos con agua destilada estéril o una solución isotónica de Cloruro de Sodio minimizarán aún más la dosis de radiación.

Los radiofármacos deben ser utilizados únicamente por especialistas que estén calificados por capacitación y experiencia en el manejo seguro de radionúclidos y cuya experiencia y capacitación hayan sido aprobadas por la agencia gubernamental autorizada para licenciar el uso de radionúclidos.

- **Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

No se han realizado estudios en animales para evaluar el potencial carcinogénico o si el Pertecnetato (99mTc) de Sodio afecta la fertilidad

- **Uso Pediátrico**

Ver las secciones indicaciones, dosificación y administración. También vea la descripción de riesgos adicionales en advertencias.

- **Uso Geriátrico**

Los estudios clínicos de Pertecnetato (99mTc) de Sodio no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y jóvenes. En general, la selección de dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa, generalmente comenzando en el extremo inferior del rango de dosificación, reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de la enfermedad concomitante u otra terapia con medicamentos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo Categoría C

No se han realizado estudios de reproducción animal con Pertecnetato (99mTc) de Sodio. Tampoco se sabe si el Pertecnetato (99mTc) de Sodio puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad de reproducción. La Inyección de Pertecnetato (99mTc) de Sodio se debe administrar a una mujer embarazada solo si es claramente necesario. Idealmente, los exámenes que usan radiofármacos, especialmente aquellos de naturaleza electiva, de una mujer en edad fértil deben realizarse durante los primeros días (aproximadamente 10) después del inicio de la menstruación. Atraviesa la berrera placentaria

Madres Lactantes

El Pertecnetato (99mTc) de Sodio se excreta en la leche materna durante la lactancia; por lo tanto, la alimentación con fórmula debe sustituir la lactancia materna. Esta preparación radiofarmacéutica no debe administrarse a mujeres embarazadas o en período de lactancia, a menos que los beneficios que se esperan obtener superen los riesgos potenciales.Si se considera necesario se debe suspender por 12 horas.

Insuficiencia renal:
Es necesario prestar atención a la relación beneficio-riesgo, ya que es posible un aumento de la exposición a la radiación en esos pacientes.

Dosificación, Grupo Etario y forma de administración :

Antes de la administración inspeccione la solución de Pertecnetato (99mTc) de Sodio para detectar partículas y decoloración. No administre la solución de Pertecnetato (99mTc) de Sodio) si hay evidencia de partículas y decoloración.

La solución estéril de Pertecnetato (99mTc) de Sodio se administra generalmente por via intravenosa. Para obtener imágenes de la vejiga urinaria y los uréteres (cistografía isotópica directa), la solución de Pertecnetato (99mTc) de Sodio se administra por instilación directa aséptica en la vejiga a través de un catéter uretral, después de lo cual el catéter se enjuaga con aproximadamente 200 ml de solución salina estéril directamente en la vejiga. La dosis empleada varía con cada procedimiento

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

diagnóstico. Cuando obtenga imágenes del sistema de drenaje nasolagrimal, instile la inyección de Pertecnetato (99mTc) de Sodio mediante el uso de un dispositivo como una micropipeta o un método similar que garantice la precisión de la dosis.

El rango de dosis sugerido empleado para varias indicaciones de diagnóstico en el paciente adulto promedio (70 kg) es:

Dosis recomendada de Pertecnetato (^{99m}Tc) de Sodio para pacientes adultos			
Indicacion	**Megabequerelios (MBq)**	**Milicurios (mCi)**	**Técnica de Administración**
Imagenologías Vesico-ureterales	**18.5 a 37**	**0.5 a 1**	**Intravesical a través de un catéter uretral. Enjuague el catéter con aproximadamente 200 ml de solución salina estéril directamente en la vejiga**
Imagenologías de la glándula tiroides	**37 a 370**	**1 a 10**	**Intravenoso**
Imagenologías de glándulas salivales	**37 a 185**	**1 a 5**	**Intravenoso**
Sistema de drenaje nasolagrimal	**3.7 (máximo)**	**0.1 (máximo)**	**Instilación oftálmica con micropipeta o método similar**

El rango de dosis recomendado en pacientes pediátricos es:

Dosis recomendada de Pertecnetato (^{99m}Tc) de Sodio para pacientes pediátricos			
Indicación	**Megabequerelios (MBq)**	**Milicurios (mCi)**	**Técnica de Administración**
Imagenologías Vesico-ureterales	**18.5 a 37**	**0.5 a 1**	**Intravesicular a través de un catéter uretral.**
Imágenes de la glándula tiroides	**2.22 a 2.96 por Kilogramo de peso corporal (370MBq máximo)**	**0.06 a 0.08 por Kilogramo de peso corporal (10 mCi máximo)**	**Intravenoso**

La dosis para el paciente debe medirse con un sistema de calibración de radioactividad adecuado inmediatamente antes de la administración de la dosis.
Los productos de medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración siempre que la solución y el recipiente lo permitan. La solución a administrar como la dosis para el paciente debe ser incolora, transparente y no debe contener partículas. No utilice la solución de Pertecnetato (99mTc) de Sodio después de 12 horas posterior a la elución del generador de radionúclidos (99Mo/99mTc).

Dosimetría de radiación

En las siguientes tablas se muestran las dosis estimadas de radiación absorbida para un paciente adulto y pediátrico promedio de una inyección intravenosa de una dosis

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

máxima de 1110MBq (30 milicurios) de Pertecnetato (99mTc) de Sodio distribuida uniformemente en todo el cuerpo.

Dosis de radiación absorbida en adultos (mGy) de inyección intravenosa

Órgano	Dosis de radiación absorbida (mGy) para una dosis de 1110 MBq (30 mCi)
Adrenales	4.1
Pared de la vejiga urinaria	20
Superficies óseas	6.2
Cerebro	2.2
Senos	2
Pared de la vesícula biliar	8.3
Pared gástrica	29
Intestino delgado	18
Pared del colon ascendente	63
Pared del colon descendente	23
Corazón	3.5
Riñones	6
Hígado	4.7
Pulmones	2.9
Músculo	3.6
Ovarios	11
Páncreas	6.3
Médula roja	4.1
Piel	2
Bazo	4.8
Testículos	3.1
Timo	2.7
Tiroides	24
Útero	9
Tejidos Restantes	3.9
Dosis efectiva (mSv)	14

Para obtener la dosis absorbida por radiación en rads (dosis de 30 mCi) de la tabla anterior, divida los valores de los órganos individuales por un factor de 10 (no se aplica a la dosis efectiva).

Edad	15 años	10 años	5 años	1 año
Actividad administrada en MBq (mCi)	1110 (30)	740 (20)	555 (15)	370 (10)
Órgano				
Adrenales	5.3	5.4	6.2	7.1
Pared de la vejiga urinaria	26	22	18	22
Superficies óseas	7.6	7.5	8.1	10
Cerebro	2.8	3.1	3.7	4.5
Senos	2.6	2.6	3.2	4.1
Pared de la vesícula biliar	11	12	13	13
Pared gástrica	38	36	43	59
Intestino delgado	22	23	26	30
Pared del colon ascendente	81	89	110	140
Pared del colon descendente	31	33	40	48
Corazón	4.5	4.6	5.2	6.4
Riñones	7.2	6.9	7.8	8.5

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Hígado	6	6.7	8	9.1
Pulmones	3.8	3.8	4.4	5.3
Músculo	4.5	4.5	5	6
Ovarios	14	13	14	17
Páncreas	8.1	8.2	8.9	10
Médula roja	5.1	5	5.2	6
Piel	2.5	2.6	3.2	3.8
Bazo	6	6	6.7	7.8
Testículos	4.1	4.3	4.9	6
Timo	3.6	3.5	4.2	5.3
Tiroides	40	41	67	81
Útero	11	11	12	14
Tejidos Restantes	4.8	4.8	5.4	6.4
Dosis efectiva (mSv)	19	19	23	29

Para obtener la dosis absorbida por radiación en rads (dosis de 30 mCi) de la tabla anterior, divida los valores de los órganos individuales por un factor de 10 (no se aplica a la dosis efectiva).

En la siguiente Tabla se muestran las dosis de radiación absorbidas estimadas a un adulto promedio a partir de la instilación de la inyección de Pertecnetato (99mTc) de Sodio para obtener imágenes del sistema de drenaje nasolagrimal.

Dosis de radiación absorbida de dacrioscintigrafía con Pertecnetato (99mTc) de Sodio

Dosis Absorbida		
Órgano Objetivo	mGy/ 3.7 MBq	(rad/ 100 µCi)
Lente de contacto:	0.140	0.014
Si la rotación del líquido lagrimal es del 16% / min.	0.022	0.002
Si la rotación del líquido lagrimal es del 100% / min.	4.020	0.402
Si el sistema de drenaje está bloqueado.	0.011	0.001
Cuerpo completo*	0.030	0.003
Ovarios *	0.009	0.001
Testículos *	0.130	0.013
Tiroides*	0.140	0.014

***Suponiendo que no haya obstrucción del sistema de drenaje.**

En pacientes pediátricos, una exposición promedio de 30 minutos a 37 MBq (1 millicurios) de Pertecnetato (99mTc) de Sodio inyectable después de la instilación por cistografía directa, da como resultado una dosis estimada de radiación absorbida que se muestra en la Siguiente Tabla.

Dosis de radiación absorbida pediátrica de cistografía

Edad	Dosis de la pared de la vejiga, mGy (rad)	Dosis gonadal, mGy (rad)
1 año	3.6 (0.36)	0.15 (0.015)
5 años	2.0 (0.2)	0.095 (0.0095)
10 años	1.3 (0.13)	0.066 (0.0066)
15 años	0.92 (0.092)	0.046 (0.0046)

Reacciones Adversas:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

De acuerdo con la información farmacológica del acta 03 de 2015 de la SEMPB las reacciones reportadas comprenden reacciones anafilactoides, reacciones vegetativas, y distintos tipos de reacciones en el lugar de la inyección. El pertecnetato (99mTc) de sodio procedente del generador de radionúclidos se utiliza para radiomarcar compuestos que, en general, tienen un potencial de efecto secundario mayor que el de 99mTc. En consecuencia, es probable que los efectos secundarios notificados guarden más relación con los compuestos radiomarcados que con el 99mTc. Los posibles tipos de efectos secundarios que pueden darse después de la administración intravenosa de una preparación radiofarmacéutica radiomarcada con 99mTc dependerán del compuesto que se utilice en cada caso. Esta información puede encontrarse en la ficha técnica del equipo de reactivos utilizado para preparar el radiofármaco.

Reacciones anafilactoides:
Se han descrito reacciones anafilactoides después de la inyección de Pertecnetato (99mTc) de Sodio por vía intravenosa, e incluyen síntomas cutáneos o respiratorios como irritación cutánea, edema o disnea².

Reacciones vegetativas (trastornos del sistema nervioso y digestivos):
Se han descrito casos aislados de reacciones vegetativas graves, si bien la mayoría de los efectos notificados consisten en reacciones digestivas como náuseas o vómitos². También se han notificado reacciones vasovagales, como cefalea² o mareos². Los efectos vegetativos deben considerarse relacionados con el entorno de la exploración más que con el tecnecio (99mTc), en especial en los pacientes con ansiedad.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Se han descrito casos de reacciones locales en el lugar de la inyección. Estas reacciones están relacionadas con la extravasación de material radioactivo durante la inyección y varían desde tumefacción local² a celulitis². La extravasación extensa puede requerir tratamiento quirúrgico, dependiendo de la radiactividad administrada y del compuesto marcado.
En la tabla siguiente se resumen los tipos de reacciones y síntomas observados. No se pueden aportar datos de frecuencia, ya que sólo se han podido analizar las notificaciones espontáneas.

Reacciones adversas clasificadas por órganos del sistema:
- Trastornos del sistema inmunológico:

Frecuencia desconocida*: reacciones anafilactoides (p. ej., disnea², coma, urticaria, eritema, exantema, prurito, edema en distintas localizaciones, p. ej., edema facial)
- Trastornos del sistema nervioso

Frecuencia desconocida*: reacciones vasovagales (p. ej., síncope, taquicardia, bradicardia, mareos², cefalea², visión borrosa, sofocos)
- Trastornos gastrointestinales

Frecuencia desconocida*: vómitos², náuseas, diarrea²
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuencia desconocida*: reacciones en el lugar de la inyección (p. ej., celulitis², dolor², eritema², tumefacción²)

***Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas**

²Estas reacciones adversas se han notificado también con otros productos similares.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

La exposición a radiaciones ionizantes está relacionada con la inducción del cáncer y con la posibilidad de que se produzcan defectos hereditarios. Como la dosis eficaz es de 5,2 mSv cuando se administra la actividad máxima recomendada de 400 MBq, la probabilidad de que se presenten estas reacciones adversas es baja.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:
La atropina, la isoprenalina y los analgésicos pueden retrasar el vaciamiento gástrico y, por tanto, la redistribución de Pertecnetato (99mTc) de Sodio en el estudio radiológico abdominal.
La administración de laxantes debe suspenderse, ya que provocan irritación del tubo digestivo. Los estudios con contraste (p. ej., bario) y las exploraciones del tracto digestivo superior deben evitarse en las 48 horas siguientes a la administración del Pertecnetato (99mTc) de Sodio) para una gammagrafía del divertículo de Meckel. Se sabe que son muchos los medicamentos que modifican la captación tiroidea.

- Los fármacos antitiroideos (p. ej., carbimazol u otro derivado imidazol como propiltiouracilo), salicilatos, esteroides, nitroprusiato sódico, sulfobromftaleína sódica o perclorato deben ser retirados 1 semana antes de la gammagrafía del tiroides
- La fenilbutazona y los expectorantes deben ser retirados durante 2 semanas
- Los preparados de tiroides naturales o sintéticos (p. ej., tiroxina sódica, liotironina sódica o extracto de tiroides) deben ser retirados durante 2-3 semanas
- La amiodarona, las benzodiazepinas o el litio deben ser retirados durante 4 semanas
- Los medios de contraste intravenosos no se pueden administrar en 1-2 meses.

Insuficiencia renal: Es necesario prestar atención a la actividad que debe administrarse, ya que es posible un aumento de la exposición a la radiación en esos pacientes.

Inlcusión en Normas Farmacologicas: Adicionalmente, las concentraciones del principio activo y formas farmacéuticas fueron incluidos en Norma Farmacológica 1.2.0.0.N10

3.3. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1. ACIDO VALPROICO 500 MG

Expediente : 20116618
Radicado : 20191089884
Interesado : Tecnoquímicas S.A.

Solicitud: El Grupo de apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concepto frente a la asignación del número de norma farmacológica al producto de la referencia, cuyo principio activo es ácido valpróico, concentración 500 mg, y forma farmacéutica tableta de liberación retardada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que el principio activo ácido valpróico, concentración 500 mg, y forma farmacéutica tableta de liberación retardada se encuentra en la norma 19.9.0.0.N10.

3.3.2. ALCOHOL ETILICO + ALCOHOL ISOPROPILICO

Radicación : 20191095702
Fecha : 22 /05 2019

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Solicitud: El Grupo de Apoyo de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora establecer si es pertinente aclarar la composición del producto de la referencia, dado que presenta confusión para la interpretación de los usuarios y no se encontró el Acta bajo la cual se le asigno Norma Farmacológica.

El usuario en la correspondencia menciona: "no es claro si los 100 mL son únicamente de la mezcla de 63g de Alcohol Etílico + XX mL de Alcohol Isopropilico para completar 100 mL de mezcla, o si son aceptados excipientes en la mezcla en Gel para poder completar "C.S.P 100mL". Actualmente la Norma Farmacológica para este producto está así:

13.1.6. Antisépticos y desinfectantes

13.1.6.0.N10 Se aceptan:

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
D08AX08	ALCOHOL ETILICO + ALCOHOL ISOPROPILICO	GEL	63 g + C.S.P 100 mL

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.3.3. DIENOGEST 2 MG + ESTRADIOL HEMIHIDRATO 1.5 MG TABLETAS

Radicado : 20191145456
Fecha : 30/07/2019
Interesado : Rubiela Pacanchique Vargas

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora información respecto a los siguientes puntos:

1. Información correspondiente al título del o de los estudios clínicos que soportan la aprobación de la combinación de 2 mg de Dienogest y 1.5 mg de Estradiol Hemihidrato en tabletas.
2. Informar cual es la evidencia clínica que soporta la indicación como anticonceptivo para la combinación Estradiol Hemihidrato y Dienogest. Ahora bien, si la evidencia clínica de dicha indicación está sustentada en estudios clínicos con Estradiol Valerato y Dienogest. Informar si las dosis de Estradiol Valerato se consideran equivalentes a las del Estradiol Hemihidrato y cuál es la proporción de dichas equivalencias.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.3.4. CITRATO DE POTASIO

Radicado : 20191101565
Fecha : 29/05/2019
Interesado : Clara Inés Alvarez Giraldo

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora información respecto a lo siguiente:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

A la interesada le fue solicitado por el INVIMA estudios de BIOEQUIVALENCIA para el producto CITRATO DE POTASIO, lo cual no encuentra procedente dado que su producto presenta una diferencia en porcentaje de 6,05% de la concentración frente al producto de referencia o innovador (UROCIT-K). El interesado refiere la Resolución 1124 de 2016 numeral 7.3.2, contenido IFA del producto de referencia y el de interés debe ser más de 5%.

1. Aclaración de la Norma farmacológica 10.3.0.0 N10, acerca de si dicha Norma es para Citrato de Potasio monohidrato o anhidro. El interesado menciona que las etiquetas de su producto tienen 11 mEq K+, y que el innovador (UROCIT-K) tiene 10 mEq de K+. Por tal razón, pide sea aclarado si su producto se ajusta a la Norma farmacológica 10.3.0.0 N10:

   - Producto del interesado: 1144 mg de Citrato de Potasio monohidrato equivalentes a 1080 mg de citrato de potasio anhidro
   - Producto innovador: 1080 mg de Citrato de Potasio monohidrato.

   Se reitera la importancia de aclarar qué grado de hidratación del citrato de potasio refiere la Norma farmacológica 10.3.0.0 N10 para determinar los mEq de ion potasio

2. Aclarar acerca de si existen dos entradas distintas (concentraciones distintas) para una misma Norma Farmacológica

3. Confirmar si efectivamente se requiere estudio de Bioequivalencia y/o Biodisponibilidad para el producto (liberación retardada), teniendo en cuenta que no tiene las mismas cantidades de ion potasio que el innovador.

4. Teniendo en cuenta que contamos con Registro Sanitario para el producto, ¿cuál es el paso a seguir para solicitar el trámite de renovación considerando la exigencia de estudios de Bioequivalencia?, ¿se debe reformular y solicitar nuevo registro sanitario?, ¿qué otra acción es procedente?

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara lo solicitado por el interesado de la siguiente manera:

1. **Aclaración de la Norma farmacológica 10.3.0.0 N10:**
   La Sala aclara que el Producto incluido en la norma farmacológica 10.3.0.0.N10, corresponde a citrato de potasio monohidrato.

2. **Entradas distintas (concentraciones distintas) para una misma Norma Farmacológica:**
   La Sala aclara que sí, es posible que existan dos entradas distintas (concentraciones distintas) para una misma norma farmacológica.

   Para el caso en particular solamente se encuentra citrato de potasio, el cual se aclara corresponde a 1080 mg de citrato de potasio monohidato (10 meq), tabletas de liberación prolongada.

   Se le aclara al interesado que para incluir en normas farmacológicas una nueva concentración o forma farmacéutica se deben presentar los estudios que soporten la seguridad y eficacia.

3. **Confirmación necesidad estudios bioequivalencia:**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

La Sala aclara al interesado que la forma de liberación retardada es diferente de la liberación prolongada. El Anexo técnico No. 2 de la Resolución 1124 de 2016 exige la presentación de estudios de bioequivalencia para las formas de liberación prolongada, entre otras, pero, no así para las tabletas de liberación retardada cuyos principios activos no se encuentren listados en el precitado Anexo.

Ahora bien, si la forma de liberación, así como la cantidad de principio activo en el producto es diferente a la del innovador, el interesado deberá demostrar la seguridad y eficacia de su producto con información clínica en la que se haya utilizado esa concentración y forma de liberación.

4. **Trámite renovación:**
   Dado que el producto se propone como un competidor, debe tener la misma cantidad de principio activo que el innovador, es decir que para este caso, debe reformular su producto en lo referente al contenido de principio activo y forma de liberación, y teniendo en cuenta que es una forma de liberación prolongada, con base en la Resolución 1124 de 2016, debe presentar estudios de bioequivalencia.

3.3.5. MOLUTREX

Radicado : 20191101565
Fecha : 15/05/2019
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de si el siguiente producto requiere o no registro sanitario:

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que este producto requiere de Registro Sanitario debido a que cabe dentro de la definición de medicamento de acuerdo al decreto 677 de 1995.

3.3.6. NAPROXENO SÓDICO + CAFEÍNA

Radicado : 20191130269
Fecha : 10/07/2019
Interesado : Aruna Asesores

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora contestar la siguiente inquietud:

1. Cual es la concentración aprobada de Naproxeno base dentro de la norma farmacológica 19.4.0.0.N40 para las asociaciones de naproxeno sódico + cafeína, dado que actualmente se relaciona:

M01AE02	NAPROXENO SODICO + CAFEINA	TABLETA	220 mg + 50 mg

Lo que indicaría una concentración ed naproxeno base de 200.8 mg / tableta. Sin embargo, revisando los conceptos emitidos por la Sala Especializada de Medicamentos, se encontró:

- Acta No. 40 de 2001, numeral 2.5.3.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Naproxeno 220 mg + cafeína 50 mg. Revisada la información allegada, la Comisión Revisora acepta la asociación propuesta

- Acta No. 11 de 2002, numeral 2.1.12.
Naproxeno 220 mg + cafeína 50 mg. La Comisión Revisora aclara que la condición de venta de la asociación naproxeno 220 mg + cafeína 50 mg es de venta sin fórmula médica.

Por lo que la cantidad de naproxeno sódico seria 202 mg / tableta. Teniendo en cuenta lo anterior, solicito aclarar cual es la cantidad de naproxeno sódico equivalente a naproxeno base para las siguientes asociaciones:

M01AE02	NAPROXENO SODICO + CAFEINA	TABLETA	220 mg + 50 mg
M01AE02	NAPROXENO SODICO + CAFEINA	TABLETA RECUBIERTA	550 mg + 65 mg

2. De igual manera, solicito aclarar cual es la norma farmacológica para:

M01AE02	NAPROXENO SODICO + CAFEINA	TABLETA RECUBIERTA	550 mg + 65 mg

Lo anterior dado que en las normas farmacológicas se relaciona dentro del numeral 19.4.0.0.N40, pero en el Acta No. 46 de 2009 numeral 2.1.2.10 indica la norma farmacológica: 19.4.0.0.N50.

3. Indicar si la información farmacológica referente a indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias relacionada en el Acta No. 46 de 2009 numeral 2.1.2.10, es aplicable para la combinación:

M01AE02	NAPROXENO SODICO + CAFEINA	TABLETA	220 mg + 50 mg

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.3.7. NIFETABS®

Expediente : 20098885
Radicado : 2015122306 / 2016024973 / 20191121301
Fecha : 27/06/2016
Interesado : Laboratorios Expofarma S.A

Composición: Cada cápsula contiene 30mg de Nifedipino

Forma farmacéutica: Cápsulas de liberación prolongada

Indicaciones: Antianginoso, Antihipertensivo.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a este principio activo y shock cardiovascular.

No se administrará concomitantemente con Rifampicina ya que la inducción enzimática de la misma reduce los niveles plasmáticos de Nifedipino

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a la revisión de oficio con resolución No. 2016017245, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de estudio de Biodisponibilidad de Nifedipino LP (Liberación Prolongada 30mg).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.3.8. COSMETICOS CAPILARES PARA LA CASPA Y LA SEBORREA

Radicado : 20193008359
Fecha : 16/09/2019
Interesado : Dirección de Cosméticos, Aseo, Plaguicidas y Productos de Higiene Doméstica

Solicitud: La Dirección de Cosméticos, Aseo, Plaguicidas y Productos de Higiene Doméstica solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar la categorización de los productos de la referencia. Para ello, se tienen los siguientes interrogantes:

1. ¿El uso del término “seborrea” es exclusivo para los productos categorizados como medicamentos?
2. De ser negativa la respuesta, ¿bajo que condiciones o contexto se permitiría su uso en productos cosméticos sin que se connotase una propiedad terapéutica?
3. Aquellos productos notificados como cosméticos y que proclaman tener una acción de mejora de la calidad del cuero cabelludo, incluso en condiciones de seborrea o controlar una condición de aumentos de la secreción de las glándulas sebáceas (seborrea), ¿por su composición, naturaleza y propósito corresponderían a medicamentos?

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto el interesado allego alcance mediante radicado No. 20191215099 del 31/10/2019.

3.3.9. RITONAVIR + LOPINAVIR 10 MG + 40 MG

Radicado : 20191113182
Fecha : 14/06/2019
Interesado : Aruna Asesores

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora indicar si la norma farmacológica 4.1.3.0.N30, avala la combinación RITONAVIR +

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

LOPINAVIR 10 mg + 40 mg, en la forma farmacéutica GRANULOS ORALES en sachet. Lo anterior, dado que, revisando la actual norma farmacológica se encontró:

J05AR10	RITONAVIR + LOPINAVIR	PELLETS EN CAPSULAS ORALES	10mg + 40mg

De igual manera, el interesado solicita indicar si la información farmacológica relacionada en el Acta No. 09 de 2018, numeral 3.1.6.4, la cual fue conceptuada para la forma farmacéutica pellets orales en cápsula, es aplicable para la forma farmacéutica GRANULOS ORALES en sachet.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que la forma farmacéutica granulos orales en sachet para solución oral es diferente a pellets en cápsulas orales.

Así mismo, la Sala considera que los granulos orales para solución se asemejan a solución oral y puede ser incluido en normas ante solicitud expresa sustentada por el interesado.

3.3.10 VALUDAR® CÁPSULAS DURAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20146674
Radicado : 20181121582
Fecha : 18/06/2018
Interesado : Ricardo Dorado Hurtado

Composición:
Cada cápsula de liberación prolongada contiene 0.4 mg de Tamsulosina

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación prolongada

Indicaciones: Tratamiento de los síntomas funcionales de la hiperplasia prostática benigna.

Contraindicaciones y advertencias:
Contraindicaciones
Hipersensibilidad al producto, historia de hipotensión ortostática, insuficiencia hepática grave.

Advertencias:
Antes de iniciar el tratamiento el paciente debe ser sometido a examen médico a fin de excluir la presencia de otras patologías que puedan originar los mismos síntomas que la hiperplasia prostática benigna. Antes del tratamiento y posteriormente a intervalos regulares debe procederse a la exploración por tacto rectal y en caso de necesidad a determinación del antígeno especifico de la próstata.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, aclarar la siguiente información:

1. De acuerdo con las normas farmacológicas vigentes 2019 se solicitó mediante auto:

- allegar nuevamente la fórmula cuantitativa del producto y la fórmula del lote estandarizado de producción corregidos, en el sentido de ajustar el principio activo a: “tamsulosina clorhidrato equivalente a tamsulosina 0.4 mg” y asimismo se debe ajustar

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

la cantidad de principio activo como sal (tamsulosina clorhidrato). Lo anterior en cumplimiento de las normas farmacológicas vigentes.

- allegar nuevamente los artes de material de empaque (plegadiza) corregidos, en el sentido de ajustar la composición a: “cada cápsula dura de liberación prolongada contiene: “tamsulosina clorhidrato equivalente a tamsulosina 0.4 mg”.

  En la respuesta de auto el interesado manifiesta que no está de acuerdo con la corrección del principio activo a: tamsulosina clorhidrato equivalente a tamsulosina 0.4 mg, tal y como se establece en las normas farmacológicas 2019 (ver los argumentos del interesado en la ubicación en Se-suite 20181121582 - i21613734 folios 3 – 8).
  El soporte enviado por el usuario en la respuesta de auto se encuentra en Se-suite 20181121582-i21613734 folios 35 – 166.

2. Se aprobó información farmacológica en Acta No. 02 de 2014 numeral 3.4.10. (Contraindicaciones, advertencias y precauciones) para un producto con forma farmacéutica: tableta de liberación prolongada, la inquietud es, si esta información aplica para el producto Valudar® cápsulas duras de liberación prolongada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que el producto incluido en la norma farmacológica 19.18.0.0.N50 corresponde a tamsulosina clorhidrato 0.4 mg cápsula de liberación prolongada.

De la misma manera, la Sala aclara que la información farmacológica del Acta 02 de 2014 SEMPB, numeral 3.4.10 le aplica al producto capsulas de liberación prolongada.

3.3.11. MULTIELECTROLITOS TIPO I

Expediente : 19933210
Radicado : 20191202450.
Fecha : 16/10/2019.
Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora establecer si para el producto de la referencia es pertinente aclarar la composición del producto dado que la concentración del cloruro de magnesio 6 H_2O no coincide entre lo aprobado en registros sanitarios y lo aprobado bajo Acta 23 de 2002 SEMPB numeral 2.3.1. Adicionalmente, indicar bajo acta el número de la norma farmacológica dado que solo se encuentra la información disponible en el registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora precisa el concepto del acta 23 de 2002 SEMPB, numeral 2.3.1 en cuanto a su composición, en el sentido de señalar que este corresponde a:

Cada 100 mL contienen: Cloruro de sodio 0,526 g, Gluconato de sodio 0,505 g, Acetato de sodio 3H2O 0,368 g, Cloruro de potasio 0,037 g, Cloruro de magnesio 6 H2O 0,030 g, Agua para inyección CSP 100 ml.

Norma farmacológica: 10.3.0.0.N60

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

3.3.12. CICLOPIROX

Radicado : 20191206533
Fecha : 21/10/2019.
Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El grupo de apoyo a las Salas Especializadas de Medicamentos de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar si la concentración de 8% aplica para el principio activo ciclopirox (base) y también para la ciclopiroxolamina (sal) en forma farmacéutica, dado que actualmente hay registros sanitarios donde expresan alguna de las dos formas (base o sal) al 8%. Por supuesto es importante aclarar que la concentración entre la base y la sal no son directamente proporcionales dado la diferencia en sus pesos moleculares.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.3.13. RESPIMER BABY NASAL HYGIENE 115 ML
RESPIMER DESCONGESTANT 135 ML
RESPIMER NORMAL JET NASAL HYGIENE
RESPIMER BABY DESCONGESTANT

Expediente : 20100058 / 20099255 / 20100461 / 20099099
Radicado : 20193009992
Fecha : 28/10/2019
Interesado : Grupo de Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar si los productos referidos a continuación son considerados medicamentos.

REGISTRO SANITARIO	EXPEDIENTE	NOMBRE DEL PRODUCTO
INVIMA 2015DM-0013763	20100058	RESPIMER BABY NASAL HYGIENE 115 ML
INVIMA 2015DM-0013682	20099255	RESPIMER DESCONGESTANT 135 ML
INVIMA 2015DM-0013811	20100461	RESPIMER NORMAL JET NASAL HYGIENE
INVIMA 2015DM-0013667	20099099	RESPIMER BABY DESCONGESTANT

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.3.14. SITZMARKS / MARCADORES RADIOPACOS MARCA LABORATORIOS KONSYL

Radicado : 20193010328
Fecha : 05/11/2019
Interesado : Grupo de Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar al respecto de si producto de la referencia es considerado un medicamento, por cuanto se evidencia que posiblemente la acción principal se ejerce por medios farmacológicos derivados del compuesto Sulfato de Bario, el cual es considerado como un medicamento en la modalidad de medios de contraste y que el Decreto 4725 de 2005 que regula el régimen de Registros Sanitarios de los Dispositivos Médicos de uso

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

humano, establece que: **"…Los dispositivos médicos para uso humano, no deberal ejercer la acción principal que se desea por medios farmacológicos, inmunológico o metabólicos…"**

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.3.15. HIDOXIPROPILMETILCELULOSA 3% SOLUCIÓN OFTÁLMICA

Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se indique cual es la condición de venta para el medicamento con principio activo Hidoxipropilmetilcelulosa 3% solución oftálmica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.3.16. GIPAX® 1 MG TABLETAS

Expediente : 20120363
Radicado : 2016064508
Fecha : 13/12/2016
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios

Composición:
Cada tableta contiene 1 mg de Rasagilina tartrato equivalente a Rasagilina base
Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:
Tratamiento de la enfermedad idiopática de parkinson (pd) en monoterapia (sin levodopa) o en terapia coadyuvante (con levodopa) en pacientes al final de las fluctuaciones de la dosis.

Contraindicaciones y advertencias:
Contraindicaciones en niños y adolescentes menores de 18 años no recomendados, ya que no se ha establecido la seguridad y la eficacia en esta población. Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes. Tratamiento concomitante con otros inhibidores de la monoamino-oxidasa (mao) o petidina. Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de la administración de rasagilinasa y el inicio del tratamiento con inhibidores de la mao o petidina. Rasagilina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Advertencias:
El empleo concomitante de rasagilina y fluoxetina o fluvoxamina deben transcurrir al menos 5 semanas entre la interrupción de la administración de fluoxetina y el inicio del tratamiento con rasagilina. Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de la administración de la rasagilina y el inicio del tratamiento con fluoxetina o fluvoxamina. No se recomienda el empleo concomitante de la rasagilina y dextrometorfano o simpaticomiméticos, como los que se encuentran en los descongestionantes nasales y orales o los medicamentos anticatarrales que contienen efedrina o pseudoefedrina. Debe tenerse precaución especial al iniciar tratamiento con rasagilina en pacientes con insuficiencia hepática leve. Su uso debe evitarse

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

en pacientes con insuficiencia hepática moderada. En los casos de progresión de insuficiencia hepática leve a moderada debe interrumpirse el tratamiento.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, favor aclarar acerca de las sales para principios activos ya aprobados, dando respuesta a las siguientes preguntas, con el propósito de agilizar los trámites de registros sanitarios:

1. cuando en la norma farmacológica colombiana existe un principio activo en una de sus sales, pero no se encuentran otras sales para el mismo principio activo en la norma farmacológica y estas sales si son reconocidas científicamente en otros países:

   1.1. ¿estas se pueden aceptar e interpretar que están en norma farmacológica?
   1.2. ¿se les debe pedir algún requisito o concepto bajo acta por la comisión revisora para inferir que estaría en la norma farmacológica? Tener en cuenta principios activos incluidos o no en la resolución 1124 del 2016 (biodisponibilidad y bioequivalencia) para medicamentos

2. Si el principio activo de una sal especifica esta en normas farmacológicas y otra sal para el mismo principio activo solo tiene aprobado bioequivalencia (para la misma indicación), ¿la sal aprobada por bioequivalencia debe pasar por evaluación farmacológica para que se le asigne una norma farmacológica y se le pueda solicitar el registro sanitario para un producto que la contenga?

Ejemplo: el principio activo rasagilina se encuentra incluido en la norma farmacológica como rasagilina mesilato y rasagilina hemitartrato, ¿se puede inferir que está en norma la sal rasagilina tartrato?

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.3.17. DURAFLEX ® 250 MG CÁPSULA BLANDA

Expediente : 20018558
Radicado : 20191131101
Fecha : 26/09/2019
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Síntesis Química

Composición: Cada cápsula contiene 250 mg de Naproxeno

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:
Analgésico antipirético. Proporciona un alivio rápido, efectivo y prolongado del dolor de espalda, lumbar, ciático, menstrual, dental, garganta, muscular y articular.

Contraindicaciones y advertencias:

Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a ácido acetilsalicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

ácido péptica. Disfunción hepática severa. Enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad coronaria, cirugía de derivación arterial coronaria.

Advertencias: no administrar durante el embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min). Insuficiencia hepática moderada. El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas.

Precauciones y advertencias:
Enfermedad cardiovascular, desórdenes de coagulación o tratamiento con anticoagulantes cumarínicos. No administrar a pacientes con lupus eritematoso sistémico o enfermedades relacionadas con el tejido conectivo. No tomar el medicamento si se han ingerido bebidas alcohólicas. se debe administrar con cuidado en pacientes con hemofilia u otros problemas hemorrágicos, ya que aumenta el riesgo de hemorragias por inhibición de la agregación plaquetaria; puede producir ulceración o hemorragias gastrointestinales. Se pueden presentar reacciones alérgicas, por lo cual no se debe administrar naproxeno si existe historia de reacciones alérgicas a analgésicos o antipiréticos. En pacientes con antecedentes de asma o enfermedades alérgicas, se puede precipitar el broncoespasmo. Naproxeno disminuye la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de sangrado, características a tener en cuenta cuando se midan tiempos de sangrado. Su uso en presencia de úlcera péptica, colitis ulcerosa o enfermedad del tracto gastrointestinal superior activa puede aumentar el riesgo de efectos secundarios gastrointestinales o de efectos ulcerogénicos. Los pacientes geriátricos son más propensos a desarrollar toxicidad gastrointestinal, hepática y renal.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la frase descrita en etiqueta *"potente alivio"*, por cuanto revisada la base de datos de este producto en su fórmula no tiene además del activo, ningún potencializador que le de este plus de *potente alivio*. Así mismo se aclara que el grupo de publicidad autorizo la frase, con base en etiquetas previamente aprobadas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.3.18. ANTIMICOTICOS CON CORTICOSTEROIDES Y/O ANTIMICROBIANOS

Radicado : 20181111705 / 20181156526
Fecha : 03/08/2018
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de si consideran que existe viablilidad, tanto técnica como regulatoria, para la solución propuesta en el documento, en virtud de solicitar un único registro sanitario para el producto, el cual cobije los dos sub-graneles anvasados en el sistema de entrega propuesto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.3.19. PROPAFENONA

Radicado : 20191177377
Fecha : 11/09/2019

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Interesado : Pisa Farmacéutica de Colombia

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el producto de referencia en Colombia para la realización del estudio de bioequivalencia para los productos farmaceuticos con principio activo Propafenona.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.3.20. ASPIRINA 500 MG TABLETAS EFERVESCENTES

Radicado : 20193008190
Fecha : 16/09/2019
Interesado : Grupo de Publicidad de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Solicitud: El Grupo de Publicidad de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora evaluar y conceptuar acerca del claim de contenido técnico-científico, “Suave con tu estómago” en comparación con la tableta convencional de Aspirina, para ser usado en diferentes publicidades.

Lo anterior teniendo en cuenta que la indicación aprobada para el medicamento es: Analgésico – antipirético.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el claim “suave con tu estómago” es impreciso puesto que el riesgo de lesiones gastroinstestinales existe para los diferentes AINES. Adicionalmente, la Sala IN le recuerda al interesado que realizó llamado a revisión de oficio mediante Acta No. 24 de 2005 SEMPB, numeral 2.10.4., para que se incluyera dentro de la información de seguridad ulcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad acido péptica.

3.4. ACLARACIONES

3.4.1. COMPLERA® TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20054501
Radicado : 20191076607
Fecha : 25/04/2019

Composición:
Cada tableta contiene 200 mg de Emtricitabina + 300 mg de Tenofovir Disoproxil Fumarato equivalente a 245 mg de Disoproxilo de Tenofovir + 27.5 mg de Rilpivirina Clorhidrato equivalente a 25 mg de Rilpivirina

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El Grupo de Apoyo de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 20 del 2019 SEM numeral 3.1.9.4., para el producto de la referencia en el sentido de:

- Aclarar la posología, en cuanto a la frase “La dosis recomendada de COMPLERA en pacientes adultos y pediátricos que pesan al menos 35 kg es una tableta que se toma por vía oral una vez al día con alimentos” ya que en la indicación se reporta para

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

adultos .así mismo aclarar la pertinencia de las reacciones adversas debido a que contemplan uso pediátrico pudiendo generar confusión en el grupo etáreo recomendado.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.4.2. MICARDIS® PLUS COMPRIMIDOS 80 MG / 25 MG

Expediente : 19976402
Radicado : 20181258057 / 20191145444
Fecha : 30/07/2019
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora lo siguiente:

1. La corrección del Acta No. 06 de 2019 numeral 3.1.9.15 en el ítem de reacciones adversas ya que, al momento de diligenciar el formato "Formato para presentación y evaluación de modificaciones al registro sanitario para la Dirección de Medicamentos y Productos Biologicos", se colocó erróneamente la solciitud de modificación de Advertencias y Precauciones en la sección "2.9 Modificación en Reacciones Adversas". Para su verificación, anexamos nuevamente los folios del formato y la carta de solicitud, presentados en el radicado inicial No. 20181258057 del 14 de diciembre de 2018. Aclaramos que la carta de solicitud presentada especificacmente requería la modificación de posología, contrainidicaciones, precauciones y advertencias e interacciones.

   De ahí que solicitamos la corrección de lo conceptuado en Acta No. 06 de 2019 numeral 3.1.9.15, ya que la información descrita allí como modificación de reacciones adversas en realidad corresponde a modificación de precauciones y advertencias.

2. Tener en cuenta que mediante Acta No. 07 de 2019 numeral 3.4.2, la Honorable Sala Especializada de Medicamentos conceptuó con el fin de hacer extensivo el concepto emitido en Acta No. 06 de 2019 numeral 3.1.9.15 para el producto MICARDIS® PLUS COMPRIMIDOS 80 MG / 25 MG. Por lo que, según la corrección solicitada en el punto anterior, seria necesario aclarar nuevamente el concepto del Acta No. 07 de 2019 numeral 3.4.2

3. En consecuencia, solicitamos la corrección de la Resolucion No. 2019029889 del 17 de Julio de 2019.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora corrige el concepto emitido en el Acta No. 06 de 2019 SEM, numeral 3.1.9.15., en lo referente al texto aprobado como reacciones adversas, las cuales, como lo señala el interesado corresponden a las precauciones y advertencias del producto, y las cuales deben figurar de la siguiente manera:

Nuevas precauciones y advertencias:
Embarazo:
Los antagonistas del receptor de angiotensina II no se deben administrar como tratamiento inicial durante el embarazo.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

A menos que la terapia continuada con antagonistas del receptor de la angiotensina II se considere esencial, las pacientes que prevén quedar embarazadas deben cambiar por tratamientos antihipertensivos alternativos para los cuales se haya establecido el perfil de seguridad durante el embarazo.Cuando se diagnostica el embarazo, se debe interrumpir de inmediato el tratamiento con antagonistas del receptor de la angiotensina II y, de ser necesario, empezar un tratamiento alternativo.
Insuficiencia hepática:

MICARDIS PLUS no se debe administrar a pacientes con colestasis, obstrucción biliar o insuficiencia hepática grave porque el telmisartán se elimina, en su mayor parte, en la bilis. Es probable que estos pacientes tengan menor depuración hepática de telmisartán.
MICARDIS PLUS se debe administrar con precaución en los pacientes con insuficiencia de la función hepática o hepatopatía progresiva porque una mínima alteración del equilibrio de fluidos y electrolitos puede causar coma hepático. No se han hecho estudios clínicos con MICARDIS PLUS en pacientes con insuficiencia hepática.
Hipertensión renovascular:

Se produce un aumento del riesgo de hipotensión arterial grave e insuficiencia renal cuando los pacientes que presentan estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un riñón funcional único son tratados con fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona.
Insuficiencia renal y trasplante de riñón:

MICARDIS PLUS no se debe administrar a pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min).
No se han hecho estudios clínicos con MICARDIS PLUS en pacientes con insuficiencia renal grave o con trasplante reciente de riñón. La experiencia con pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada es escasa; por lo tanto, se recomienda controlar periódicamente los valores séricos de potasio, creatinina y ácido úrico. Puede presentarse azotemia relacionada con el tipo de diurético tiazídico en los pacientes con insuficiencia de la función renal.

Reducción del volumen intravascular:

En los pacientes que presentan disminución del volumen plasmático o de la concentración de sodio en plasma debido a tratamiento diurético intensivo, dieta restringida en sal, diarrea o vómitos, pueden presentarse síntomas de hipotensión arterial, especialmente después de la primera dosis. Estos trastornos se deben corregir antes de empezar el tratamiento con MICARDIS PLUS.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona:

Se han descripto cambios en la función renal (incluyendo la insuficiencia renal aguda) en individuos con sensibilidad como resultado de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, especialmente si se combinan fármacos que afectan este sistema. El bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, por agregado de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina II o aliskiren, el inhibidor directo de renina, a un antagonista del receptor de angiotensina II) se debe limitar a cada caso, con monitoreo de la función renal.

Otros trastornos con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona:
En los pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen predominantemente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, pacientes con

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, como la estenosis de la arteria renal), el tratamiento con fármacos que afectan este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, hiperazotemia, oliguria, o insuficiencia renal aguda poco frecuente.

Aldosteronismo primario:
El paciente con aldosteronismo primario generalmente no responde a los medicamentos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina - angiotensina. Por ello, en este caso no se recomienda la administración de MICARDIS PLUS.

Estenosis aórtica y de válvula mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva:

En estos casos, y de la misma manera en que se actúa con otros vasodilatadores, se indica especial precaución con el paciente que tiene estos trastornos.

Efectos metabólicos y endocrinológicos:
El tratamiento con tiazidas puede afectar la tolerancia a la glucosa. En el paciente diabético, puede ser necesario modificar la pauta posológica de insulina o de los agentes hipoglucémicos orales. La diabetes mellitus latente puede manifestarse durante el tratamiento con tiazidas.

Se relacionó el aumento de colesterol y triglicéridos con el tratamiento diurético con tiazidas, pero no se informaron efectos, o se informaron efectos ínfimos, con la administración de la dosis de 12,5 mg que contiene MICARDIS PLUS.

En algunos pacientes tratados con tiazidas puede presentarse hiperuricemia o precipitarse una gota franca.
Desequilibrio electrolítico:

En todo paciente tratado con diuréticos se debe determinar periódicamente el nivel de electrolitos en suero a intervalos apropiados.

Las tiazidas, con la hidroclorotiazida incluida, pueden causar desequilibrio de fluidos y electrolitos (hipokalemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Los signos que advierten el desequilibrio son sequedad de boca, sed, debilidad, letargo, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales, como náusea y vómitos.

Si bien puede aparecer hipokalemia por la administración dediuréticos tiazídicos, el tratamiento concurrente con telmisartán puede disminuirla. El riesgo es mayor en los pacientes con cirrosis hepática, con diuresis intensa, en los que tienen bajo nivel de electrolitos y en los que reciben tratamiento concomitante con corticoesteroides o ACTH (corticotropina). Al contrario, el antagonismo de los receptores de la angiotensina II (AT1) por el componente telmisartán de MICARDIS PLUS puede producir hiperkalemia. Si bien no se ha documentado ningún caso de hiperkalemia clínicamente significativo con la administración de MICARDIS PLUS, entre los factores de riesgo hay que mencionar insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus. Los diuréticos que ahorran potasio, los suplementos de potasio y los sustitutos potásicos de la sal se deben coadministrar con precaución con Micardis PLUS.

No se han informado indicios de reducción o prevención de la hiponatremia por la acción de Micardis PLUS. Por lo general, la carencia de cloruros es leve y no necesita tratamiento.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Las tiazidas pueden disminuir la eliminación de calcio en la orina y provocar un aumento leve e intermitente del calcio en suero sin trastornos evidentes del metabolismo del calcio. La hipercalcemia marcada puede indicar un hiperparatiroidismo oculto. La administración de tiazidas se debe interrumpir antes de hacer pruebas de la función paratiroidea.

Se ha demostrado que las tiazidas aumentan la eliminación de magnesio en la orina, lo que puede causar hipomagnesemia.

Diabetes mellitus:

En los pacientes diabéticos que, además, tienen riesgo cardiovascular, es decir, con diabetes mellitus y enfermedad coronaria (EC), el riesgo de infarto de miocardio mortal y muerte cardiovascular imprevista puede aumentar con el tratamiento con agentes hipotensivos, como los bloqueadores del receptor de angiotensina II (BRA) o los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). En el paciente con diabetes mellitus, la EC puede ser asintomática y sin diagnóstico. Al paciente con diabetes mellitus se le deben hacer evaluaciones de diagnóstico adecuadas, por ej., pruebas de esfuerzo con estrés, para detectar y tratar la AC en forma correcta antes de empezar el tratamiento con MICARDIS PLUS® [14, 15].

Otros:
Como ocurre con cualquier agente antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión sanguínea en el paciente con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica podría provocar infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

General:
Se puede presentar reacción de hipersensibilidad a la hidroclorotiazida en el paciente con o sin antecedentes de alergia o de asma bronquial, pero es más probable que se presente en el paciente con tales antecedentes.

Se han informado casos de exacerbación o activación de lupus eritematoso sistémico con la administración de diuréticos tiazídicos.

Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado:

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede causar una reacción idiosincrática con miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas pueden ser marcada reducción de la agudeza visual o dolor de ojos y, por lo general, se presentan a las pocas horas o a las semanas de haber empezado a tomar el fármaco. El glaucoma agudo de ángulo cerrado sin tratamiento puede causar la pérdida permanente de la vista. El tratamiento primario consiste en interrumpir la administración de la hidroclorotiazida lo antes posible. Si la presión intraocular no se puede controlar, probablemente será necesarioconsiderar el tratamiento clínico o quirúrgico inmediato. Los factores de riesgo de glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden ser antecedentes de alergia a las sulfonamidas o la penicilina.

Cáncer de piel no melanoma

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CCE)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de Cáncer. Los efectos

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

fotosensibilizantes de la hidroclorotiazida podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.

Se informará a los pacientes tratados con hidroclorotiazida del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa.

Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias.

Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de hidroclorotiazida en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM.
Uso en poblaciones específicas

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
Telmisartán:
No se recomienda el uso de antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el primer trimestre de embarazo, y el tratamiento no se debe empezar durante el embarazo. El tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II se debe interrumpir de inmediato al conocer el diagnóstico de embarazo; de ser posible, se debe administrar un tratamiento alternativo.

Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II están contraindicados en el segundo y tercer trimestre de embarazo.

Los estudios preclínicos con telmisartán no indicaron efecto teratógeno, pero demostraron efectos fetotóxicos.

Está demostrado que la exposición a los antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo provoca fetotoxicidad en humanos (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperkalemia).

A menos que la continuación del tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II se considere imprescindible, la paciente que prevé quedar embarazada debe cambiar por un tratamiento antihipertensivo alternativo para el cual se haya establecido el perfil de seguridad durante el embarazo.

Si se hubiera producido exposición a los antagonistas de los receptores de la angiotensina II a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una ecografía de control de la función renal y del cráneo.

En los niños cuyas madres han tomado antagonistas de los receptores de la angiotensina II se debe controlar la hipotensión periódicamente.

Hidroclorotiazida:
La experiencia acumulada con hidroclorotiazida en el embarazo es escasa, especialmente durante el primer trimestre.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Considerando el mecanismo de acción farmacológico de la hidroclorotiazida, la administración durante el segundo y el tercer trimestre puede comprometer la perfusión fetoplacentaria y tener efectos en el feto y el recién nacido, por ej., ictericia, alteración del equilibrio electrolítico, trombocitopenia.

La hidroclorotiazida no se debe administrar para el tratamiento de edema gestacional, hipertensión gestacional y preeclampsia debido al riesgo de policitemia y de hipoperfusión placentaria sin beneficios para el curso de la enfermedad.

Tampoco se debe administrar para el tratamiento de la hipertensión esencial en embarazadas, salvo para los casos en los que no se puede sustituir con otro tratamiento.

Lactancia

Micardis PLUS está contraindicado durante la lactancia. No hay información sobre la eliminación de telmisartán en la leche materna humana. Los estudios preclínicos han demostrado que telmisartán se elimina en la leche materna.

Las tiazidas están presentes en la leche humana y pueden inhibir la lactancia.

Fertilidad
No se han realizado estudios sobre la fertilidad en humanos.
En estudios preclínicos no se han observado efectos de telmisartán e hidroclorotiazida en la fertilidad de machos y hembras.

Efectos en la capacidad para conducir vehículos y manejar maquinaria
No se han realizado estudios de los efectos en la capacidad para conducir vehículos y manejar maquinaria. Sin embargo, se debe tener en cuenta que los tratamientos antihipertensivos pueden causar mareo o somnolencia.

3.4.3. MICARDIS® PLUS COMPRIMIDOS 80 MG / 12.5 MG

Expediente : 19928606
Radicado : 20181258055 / 20191145451
Fecha : 30/07/2019
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora lo siguiente:

1. La corrección del Acta No. 06 de 2019 numeral 3.1.9.15 en el ítem de reacciones adversas ya que, al momento de diligenciar el formato “Formato para presentación y evaluación de modificaciones al registro sanitario para la Dirección de Medicamentos y Productos Biologicos”, se colocó erróneamente la solciitud de modificación de Advertencias y Precauciones en la sección “2.9 Modificación en Reacciones Adversas”. Para su verificación, anexamos nuevamente los folios del formato y la carta de solicitud, presentados en el radicado inicial No. 20181258055 del 14 de diciembre de 2018. Aclaramos que la carta de solicitud presentada especificacmente requería la modificación de posología, contrainidicaciones, precauciones y advertencias e interacciones.

   De ahí que solicitamos la corrección de lo conceptuado en Acta No. 06 de 2019 numeral 3.1.9.15, ya que la información descrita allí como modificación de reacciones adversas en realidad corresponde a modificación de precauciones y advertencias.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

2. Tener en cuenta que mediante Acta No. 07 de 2019 numeral 3.4.2, la Honorable Sala Especializada de Medicamentos conceptuó con el fin de hacer extensivo el concepto emitido en Acta No. 06 de 2019 numeral 3.1.9.15 para el producto MICARDIS® PLUS COMPRIMIDOS 80 MG / 25 MG. Por lo que, según la corrección solicitada en el punto anterior, seria necesario aclarar nuevamente el concepto del Acta No. 07 de 2019 numeral 3.4.2

3. En consecuencia, solicitamos la corrección de la Resolucion No. 2019017315 del 10 de Mayo de 2019

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora corrige el concepto emitido en el Acta No. 06 de 2019, numeral 3.1.9.15 SEM., en lo referente al texto aprobado como reacciones adversas, las cuales, como lo señala el interesado corresponden a las precauciones y advertencias del producto, y las cuales deben figurar de la siguiente manera:

Nuevas precauciones y advertencias:
Embarazo:
Los antagonistas del receptor de angiotensina II no se deben administrar como tratamiento inicial durante el embarazo.
A menos que la terapia continuada con antagonistas del receptor de la angiotensina II se considere esencial, las pacientes que prevén quedar embarazadas deben cambiar por tratamientos antihipertensivos alternativos para los cuales se haya establecido el perfil de seguridad durante el embarazo.Cuando se diagnostica el embarazo, se debe interrumpir de inmediato el tratamiento con antagonistas del receptor de la angiotensina II y, de ser necesario, empezar un tratamiento alternativo.
Insuficiencia hepática:

MICARDIS PLUS no se debe administrar a pacientes con colestasis, obstrucción biliar o insuficiencia hepática grave porque el telmisartán se elimina, en su mayor parte, en la bilis. Es probable que estos pacientes tengan menor depuración hepática de telmisartán.
MICARDIS PLUS se debe administrar con precaución en los pacientes con insuficiencia de la función hepática o hepatopatía progresiva porque una mínima alteración del equilibrio de fluidos y electrolitos puede causar coma hepático. No se han hecho estudios clínicos con MICARDIS PLUS en pacientes con insuficiencia hepática.
Hipertensión renovascular:

Se produce un aumento del riesgo de hipotensión arterial grave e insuficiencia renal cuando los pacientes que presentan estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un riñón funcional único son tratados con fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona.
Insuficiencia renal y trasplante de riñón:

MICARDIS PLUS no se debe administrar a pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min).
No se han hecho estudios clínicos con MICARDIS PLUS en pacientes con insuficiencia renal grave o con trasplante reciente de riñón. La experiencia con pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada es escasa; por lo tanto, se recomienda controlar periódicamente los valores séricos de potasio, creatinina y ácido úrico. Puede presentarse azotemia relacionada con el tipo de diurético tiazídico en los pacientes con insuficiencia de la función renal.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Reducción del volumen intravascular:

En los pacientes que presentan disminución del volumen plasmático o de la concentración de sodio en plasma debido a tratamiento diurético intensivo, dieta restringida en sal, diarrea o vómitos, pueden presentarse síntomas de hipotensión arterial, especialmente después de la primera dosis. Estos trastornos se deben corregir antes de empezar el tratamiento con MICARDIS PLUS.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona:

Se han descripto cambios en la función renal (incluyendo la insuficiencia renal aguda) en individuos con sensibilidad como resultado de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, especialmente si se combinan fármacos que afectan este sistema. El bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, por agregado de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina II o aliskiren, el inhibidor directo de renina, a un antagonista del receptor de angiotensina II) se debe limitar a cada caso, con monitoreo de la función renal.

Otros trastornos con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona:
En los pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen predominantemente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, como la estenosis de la arteria renal), el tratamiento con fármacos que afectan este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, hiperazotemia, oliguria, o insuficiencia renal aguda poco frecuente.

Aldosteronismo primario:
El paciente con aldosteronismo primario generalmente no responde a los medicamentos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina - angiotensina. Por ello, en este caso no se recomienda la administración de MICARDIS PLUS.

Estenosis aórtica y de válvula mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva:

En estos casos, y de la misma manera en que se actúa con otros vasodilatadores, se indica especial precaución con el paciente que tiene estos trastornos.

Efectos metabólicos y endocrinológicos:
El tratamiento con tiazidas puede afectar la tolerancia a la glucosa. En el paciente diabético, puede ser necesario modificar la pauta posológica de insulina o de los agentes hipoglucémicos orales. La diabetes mellitus latente puede manifestarse durante el tratamiento con tiazidas.

Se relacionó el aumento de colesterol y triglicéridos con el tratamiento diurético con tiazidas, pero no se informaron efectos, o se informaron efectos ínfimos, con la administración de la dosis de 12,5 mg que contiene MICARDIS PLUS.

En algunos pacientes tratados con tiazidas puede presentarse hiperuricemia o precipitarse una gota franca.
Desequilibrio electrolítico:

En todo paciente tratado con diuréticos se debe determinar periódicamente el nivel de electrolitos en suero a intervalos apropiados.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Las tiazidas, con la hidroclorotiazida incluida, pueden causar desequilibrio de fluidos y electrolitos (hipokalemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Los signos que advierten el desequilibrio son sequedad de boca, sed, debilidad, letargo, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales, como náusea y vómitos.

Si bien puede aparecer hipokalemia por la administración dediuréticos tiazídicos, el tratamiento concurrente con telmisartán puede disminuirla. El riesgo es mayor en los pacientes con cirrosis hepática, con diuresis intensa, en los que tienen bajo nivel de electrolitos y en los que reciben tratamiento concomitante con corticoesteroides o ACTH (corticotropina). Al contrario, el antagonismo de los receptores de la angiotensina II (AT1) por el componente telmisartán de MICARDIS PLUS puede producir hiperkalemia. Si bien no se ha documentado ningún caso de hiperkalemia clínicamente significativo con la administración de MICARDIS PLUS, entre los factores de riesgo hay que mencionar insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus. Los diuréticos que ahorran potasio, los suplementos de potasio y los sustitutos potásicos de la sal se deben coadministrar con precaución con Micardis PLUS.

No se han informado indicios de reducción o prevención de la hiponatremia por la acción de Micardis PLUS. Por lo general, la carencia de cloruros es leve y no necesita tratamiento.

Las tiazidas pueden disminuir la eliminación de calcio en la orina y provocar un aumento leve e intermitente del calcio en suero sin trastornos evidentes del metabolismo del calcio. La hipercalcemia marcada puede indicar un hiperparatiroidismo oculto. La administración de tiazidas se debe interrumpir antes de hacer pruebas de la función paratiroidea.

Se ha demostrado que las tiazidas aumentan la eliminación de magnesio en la orina, lo que puede causar hipomagnesemia.

Diabetes mellitus:

En los pacientes diabéticos que, además, tienen riesgo cardiovascular, es decir, con diabetes mellitus y enfermedad coronaria (EC), el riesgo de infarto de miocardio mortal y muerte cardiovascular imprevista puede aumentar con el tratamiento con agentes hipotensivos, como los bloqueadores del receptor de angiotensina II (BRA) o los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). En el paciente con diabetes mellitus, la EC puede ser asintomática y sin diagnóstico. Al paciente con diabetes mellitus se le deben hacer evaluaciones de diagnóstico adecuadas, por ej., pruebas de esfuerzo con estrés, para detectar y tratar la AC en forma correcta antes de empezar el tratamiento con MICARDIS PLUS.

Otros:
Como ocurre con cualquier agente antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión sanguínea en el paciente con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica podría provocar infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

General:
Se puede presentar reacción de hipersensibilidad a la hidroclorotiazida en el paciente con o sin antecedentes de alergia o de asma bronquial, pero es más probable que se presente en el paciente con tales antecedentes.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Se han informado casos de exacerbación o activación de lupus eritematoso sistémico con la administración de diuréticos tiazídicos.

Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado:

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede causar una reacción idiosincrática con miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas pueden ser marcada reducción de la agudeza visual o dolor de ojos y, por lo general, se presentan a las pocas horas o a las semanas de haber empezado a tomar el fármaco. El glaucoma agudo de ángulo cerrado sin tratamiento puede causar la pérdida permanente de la vista. El tratamiento primario consiste en interrumpir la administración de la hidroclorotiazida lo antes posible. Si la presión intraocular no se puede controlar, probablemente será necesarioconsiderar el tratamiento clínico o quirúrgico inmediato. Los factores de riesgo de glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden ser antecedentes de alergia a las sulfonamidas o la penicilina.

Cáncer de piel no melanoma

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CCE)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de Cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la hidroclorotiazida podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.
Se informará a los pacientes tratados con hidroclorotiazida del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa.

Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias.

Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de hidroclorotiazida en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM.
Uso en poblaciones específicas

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
Telmisartán:
No se recomienda el uso de antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el primer trimestre de embarazo, y el tratamiento no se debe empezar durante el embarazo. El tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II se debe interrumpir de inmediato al conocer el diagnóstico de embarazo; de ser posible, se debe administrar un tratamiento alternativo.

Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II están contraindicados en el segundo y tercer trimestre de embarazo.

Los estudios preclínicos con telmisartán no indicaron efecto teratógeno, pero demostraron efectos fetotóxicos.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Está demostrado que la exposición a los antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo provoca fetotoxicidad en humanos (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperkalemia).

A menos que la continuación del tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II se considere imprescindible, la paciente que prevé quedar embarazada debe cambiar por un tratamiento antihipertensivo alternativo para el cual se haya establecido el perfil de seguridad durante el embarazo.

Si se hubiera producido exposición a los antagonistas de los receptores de la angiotensina II a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una ecografía de control de la función renal y del cráneo.

En los niños cuyas madres han tomado antagonistas de los receptores de la angiotensina II se debe controlar la hipotensión periódicamente.

Hidroclorotiazida:
La experiencia acumulada con hidroclorotiazida en el embarazo es escasa, especialmente durante el primer trimestre.
La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Considerando el mecanismo de acción farmacológico de la hidroclorotiazida, la administración durante el segundo y el tercer trimestre puede comprometer la perfusión fetoplacentaria y tener efectos en el feto y el recién nacido, por ej., ictericia, alteración del equilibrio electrolítico, trombocitopenia.

La hidroclorotiazida no se debe administrar para el tratamiento de edema gestacional, hipertensión gestacional y preeclampsia debido al riesgo de policitemia y de hipoperfusión placentaria sin beneficios para el curso de la enfermedad.

Tampoco se debe administrar para el tratamiento de la hipertensión esencial en embarazadas, salvo para los casos en los que no se puede sustituir con otro tratamiento.

Lactancia

Micardis PLUS está contraindicado durante la lactancia. No hay información sobre la eliminación de telmisartán en la leche materna humana. Los estudios preclínicos han demostrado que telmisartán se elimina en la leche materna.

Las tiazidas están presentes en la leche humana y pueden inhibir la lactancia.

Fertilidad
No se han realizado estudios sobre la fertilidad en humanos.
En estudios preclínicos no se han observado efectos de telmisartán e hidroclorotiazida en la fertilidad de machos y hembras.

Efectos en la capacidad para conducir vehículos y manejar maquinaria
No se han realizado estudios de los efectos en la capacidad para conducir vehículos y manejar maquinaria. Sin embargo, se debe tener en cuenta que los tratamientos antihipertensivos pueden causar mareo o somnolencia.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

3.4.4. DOLOFF® 5-325 TABLETAS

Expediente : 20082896
Radicado : 20191013418
Fecha : 25/01/2019
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Solicitud: El Grupo de Apoyo a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, solicita aclarar el concepto emitido en Acta No. 11 de 2019 numeral 3.1.9.2, el cual quedó incompleto en el ítem de nuevas contraindicaciones.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en Acta No. 11 de 2019 SEM numeral 3.1.9.2, en el sentido de complementar la información de los ítems Contraindicaciones y Precauciones y advertencias, como sigue:

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad a la Hidrocodona y/o Acetaminofen o a otros derivados opioides, o a alguno de los componentes de la formulación. Hipotensión. No se dispone de estudios adecuados durante el embarazo y la lactancia por lo cual no se recomienda; su uso en estas circunstancias será bajo el criterio médico y solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial

Nuevas Precauciones y Advertencias:
Precauciones:
Pacientes con hipersensibilidad a otros opioides podrían igualmente presentar hipersensibilidad cruzada con la hidrocodona. Al igual que ocurre con cualquier agente analgésico narcótico, deberá utilizarse con precaución en ancianos o pacientes debilitados y aquellos con impedimento severo de la función hepática o renal, hipotiroidismo, enfermedad de Addison, hipertrofia prostática o constricción uretral. Deben seguirse las precauciones recomendadas y la posibilidad de depresión respiratoria debe tenerse presente.

La hidrocodona suprime el reflejo de la tos; como con todos los narcóticos, debería tenerse precaución en postoperatorios y en pacientes con enfermedad pulmonar.

Se recomienda advertir a los pacientes / cuidadores que si el paciente es alérgico a cualquiera de sus ingredientes o si desarrolla signos de alergia tales como sarpullido o dificultad para respirar, se debe suspender el tratamiento y acudir de manera inmediata al médico. La hidrocodona, como todos los narcóticos, puede impedir la capacidad mental y/o física requeridas para el desempeño de tareas potencialmente peligrosas tales como conducir un auto u operar máquinas; se debe advertir a los pacientes en caso de realizar alguna de estas actividades. el consumo de alcohol y otros depresores del SNC pueden producir una depresión del SNC adictiva, cuando se combinan con este producto, por lo cual debe evitarse la combinación de estas sustancias. Hidrocodona puede generar hábito. Los pacientes deberían tomar el medicamento solamente por el período prescrito, en las cantidades prescritas, y no de forma más frecuente a la ordenada.

En pacientes con enfermedad renal o hepática severa, los efectos de la terapia deben monitorearse con pruebas en serie de control de la función renal y/o hepática.

Los pacientes que reciben otros analgésicos narcóticos, antihistamínicos, anti psicóticos, agentes ansiolíticos u otros depresores del SNC (incluyendo alcohol) de forma concomitante con la hidrocodona, pueden exhibir una depresión del SNC

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

adictiva. Cuando se contempla terapia combinada, la dosis de uno o ambos agentes deben reducirse. El uso de inhibidores de la mao o antidepresivos tricíclicos con preparaciones de hidrocodona puede incrementar el efecto del antidepresivo de la hidrocodona.

El acetaminofén puede producir resultados de ensayos falsos positivos para el ácido 5-hidroxiindolacetico urinario. Carcinogénesis, mutagénesis, impedimento de la fertilidad - no se ha llevado a cabo ningún estudio adecuado en animales para determinar si la hidrocodona o el acetaminofén tienen potencial algún potencial para carcinogénesis, mutagénesis, o impedimento de la fertilidad. Bebés que nacieron de madres que habían tomado opioides regularmente antes del parto serán físicamente dependientes. Los signos de abstinencia incluyen irritabilidad y llanto excesivo, temblores, reflejos hiperactivos, tasa respiratoria incrementada, heces incrementadas, estornudos, bostezos, vómito y fiebre. La intensidad del síndrome no siempre se correlaciona con la duración del uso o dosis de opioide materno. No hay un consenso sobre el mejor método de manejo de la abstinencia. Como con todos los narcóticos, la administración de este producto a la madre poco antes del parto puede resultar en algún grado de depresión respiratoria en el neonato, especialmente si se utilizan dosis altas. La seguridad y efectividad en la población pediátrica no se ha establecido.

Uso geriátrico: estudios clínicos de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén no incluyeron suficientes sujetos con edad de 65 y mayores para determinar si responden de forma diferente a los sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica reportada no identificó diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y más jóvenes. En general, la selección de dosis para un paciente anciano debería ser cautelosa, usualmente comenzando en el extremo bajo del rango de dosificación, reflejando la mayor frecuencia de función hepática, renal o cardiaca disminuida, y de enfermedad concomitante u otra terapia con medicamentos.

La hidrocodona y los principales metabolitos del acetaminofén se excretan sustancialmente por el riñón. Así que el riesgo de reacciones tóxicas puede ser mayor en pacientes con función renal impedida debido a la acumulación del compuesto original y/o sus metabolitos en el plasma. Debido a que es más probable que los pacientes ancianos presenten función renal disminuida, debería tenerse cuidado en la selección de dosis y sería útil monitorear la función renal. La hidrocodona puede causar confusión y sobre sedación en los ancianos; en los pacientes ancianos generalmente debería iniciarse con dosis bajas de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén con monitorización continua.

Advertencias: El acetaminofén se ha asociado con casos de falla hepática aguda, algunas veces resultando en trasplante de hígado y muerte. La mayoría de los casos de daño hepático se asocian con el uso de acetaminofén en dosis que exceden los 4000 mg por día, y frecuentemente involucran más de un producto que contiene acetaminofén.

La ingesta excesiva de acetaminofén puede ser intencional para auto infligirse daño o no intencional a medida que los pacientes intentan obtener mayor alivio del dolor o sin conocimiento toman otros productos que contienen acetaminofén. El riesgo de falla hepática aguda es mayor en individuos con enfermedad hepática subyacente y en individuos que ingieren alcohol mientras toman acetaminofén.

Se recomienda instruir a los pacientes a buscar acetaminofén o apap o paracetamol en las etiquetas de los empaques y no utilizar más de un producto que contenga acetaminofén. Se debe recomendar a los pacientes buscar atención médica inmediatamente después de la ingesta de más de 4000 mg de acetaminofén por día, aún

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

si se sienten bien. Se han presentado informes post mercadeo de hipersensibilidad y anafilaxis asociados con el uso de acetaminofén. Señales críticas incluyen inflamación de la cara, boca y garganta, dificultad respiratoria, urticaria, rash, prurito y vómito. Se debe indicar al paciente que las tabletas de hidrocodona y acetaminofén deberán ser inmediatamente suspendidas y deberá buscar cuidado médico si experimenta alguno de estos síntomas. La ingesta de dosis altas o pacientes sensibles, la hidrocodona puede producir depresión respiratoria relacionada con la dosis por la acción directa sobre el tallo cerebral centro respiratorio del cuerpo. La hidrocodona también puede afectar el centro que controla el ritmo respiratorio, y puede producir respiración irregular y periódica.

Los efectos depresores respiratorios de los narcóticos y su capacidad para elevar la presión del fluido cerebroespinal pueden aumentarse marcadamente en presencia del daño craneano, otras lesiones intracraneales o un incremento preexistente en la presión intracraneal. Adicionalmente, los narcóticos producen reacciones adversas que pueden enmascarar el curso clínico de pacientes con daños craneanos. La administración de narcóticos puede enmascarar el diagnóstico o curso clínico de pacientes con condiciones abdominales agudas. Mal uso, abuso y desviación de opioides. La hidrocodona se clasifica como una sustancia controlada en la lista III. Los agonistas opioides tienen el potencial de abuso y son buscados por toxicómanos. Además, las personas con enfermedades adictivas, están sujetos a desviación. Las tabletas de hidrocodona y acetaminofén se pueden abusar de una manera similar a otros agonistas opioides, de forma legal o ilícita. Esto debería considerarse al prescribir o dispensar el medicamento en situaciones en las cuales el médico o el farmacéutico estén preocupados por el aumento del uso indebido, abuso o desviación.

Los opioides pueden interactuar con medicamentos serotoninérgicos como antidepresivos y analgésicos indicados en el manejo de la migraña, causando una grave reacción del sistema nervioso central conocida como síndrome serotoninérgico.

El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal.

El uso crónico de opioides puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad.

3.4.5. CLAVULIN JUNIOR 12H POLVO PARA RECONSTITUIR A SUSPENSION ORAL

Expediente : 224493
Radicado : 20191032095 / 20191178450
Fecha : 12/09/2019
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclaración respecto al concepto del Acta No. 14 de 2019 numeral 3.1.9.2, por cuanto dicho concepto elimina la dosis para infecciones de vías respiratorias inferiores.

El interesado solicita se aclare o amplíe la información sobre el racional y los datos que motivaron el requerimiento de la Comisión Revisora de Medicamentos en referencia a la eliminación de infecciones de las vías respiratorias inferiores en la dosis de 25/3.6 a 45/6.4 mg/kg/día dividida en dos dosis.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta No. 14 de 2019 SEM, numeral 3.1.9.2., en relación a no recomendar dosis

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

inferiores a 45 a mg/Kg/día en pacientes pediátricos con infecciones de las vías respiratorias inferiores, toda vez que con base en lineamientos de las guias IDSA-ATS (2019) y la Colombiana (2014), se recomienda tratar niños con pneumonia adquirida en comunidad, dosis de 45 a 90 mg/Kg/día en cuanto al componente de amoxicilina dependiendo de la severidad del cuadro clínico, rango que no incluye dosis entre 25-45 mg/Kg/día.

3.4.6. CLAVULIN 500 MG TABLETAS
CLAVULIN SUSPENSION 250

Expediente : 32566 / 32820
Radicado : 20191034426 / 20191034429 / 20191178447
Fecha : 12/09/2019
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclaración respecto al concepto del Acta No. 14 de 2019 numeral 3.1.9.4, por cuanto dicho concepto elimina la dosis para infecciones de vías respiratorias inferiores.

El interesado solicita se aclare o amplíe la información sobre el racional y los datos que motivaron el requerimiento de la Comisión Revisora de Medicamentos en referencia a la eliminación de infecciones de las vías respiratorias inferiores en la dosis de 25/3.6 a 45/6.4 mg/kg/día dividida en dos dosis.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta 14 de 2019 SEM numeral 3.1.9.4 en relación a no recomendar dosis inferiores a 45 a mg/Kg/día en pacientes pediátricos con infecciones de las vías respiratorias inferiores, toda vez que con base en lineamientos de las guias IDSA-ATS (2019) y la Colombiana (2014), se recomienda tratar niños con pneumonia adquirida en comunidad, dosis de 45 a 90 mg/Kg/día en cuanto al componente de amoxicilina dependiendo de la severidad del cuadro clínico, rango que no incluye dosis entre 25-45 mg/Kg/día.

3.4.7. DOMIDE® 25 mg

Expediente : 20130202
Radicado : 2017097370 / 20181205389
Fecha : 05/10/2018
Interesado : Laboratorios Legrand S.A

Composición:
Cada cápsula contiene 25 mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula

Solicitud: La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ampliación del concepto del Acta 05 SEM de 2019, numeral 3.1.7.6., en el sentido de indicar si para el producto de la referencia aplica los requerimientos de seguridad incluidos en los productos con el mismo principio activo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que la información del

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

mismo principio activo le corresponde a todos los productos con base en éste y por tanto le aplican los mismos requerimientos de seguridad.

En consecuencia, con lo anterior, la Sala complementa el concepto del Acta No. 05 SEM de 2019, numeral 3.1.7.6., el cual quedará así:

Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 03 segunda parte SEM de 2018, numeral 3.1.7.23., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Domide Lenalidomida 25mg cápsula dura fabricado por Synthon Chile ltda, versus el producto de referencia Revlimid 25mg cápsulas dura fabricado por Celgene Europe Limited, United Kingdom.

Tenga en cuenta que con el fin de que el medicamento se administre de la forma más segura posible, la recomendación de aprobación, está condicionada a la presentación y aprobación de un plan de gestión de riesgos al grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, con miras a fortalecer el Seguimiento post comercialización del producto.

Adicionalmente se deben presentar periódicamente a dicho grupo, informes de seguridad con base en la vigilancia activa de pacientes tratados.

La Sala aclara que la solicitud del plan de gestión de riesgo y presentación de informes de seguridad aplica para todos los productos que incluyan el principio activo Lenalidomida.

3.4.8. LADEVINA® 25 mg

Expediente : 20115050
Radicado : 20181051421 / 20181209496
Fecha : 11/10/2018
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición: Cada Cápsula dura contiene 25mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ampliación del concepto del Acta 35 SEM de 2018 SEM, numeral 3.1.7.6., en el sentido de indicar si para el producto de la referencia aplica los requerimientos de seguridad incluidos en los productos con el mismo principio activo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que la información del mismo principio activo le corresponde a todos los productos con base en éste y por tanto le aplican los mismos requerimientos de seguridad.

En consecuencia, con lo anterior, la Sala complementa el concepto del Acta 35 SEM de 2018 SEM, numeral 3.1.7.6., el cual quedará así:

Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 21 de 2018 SEM, numeral 3.1.7.14., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

- **El estudio de Bioequivalencia del producto Ladevina 25mg capsula dura, fabricado por Laboratorio LKM S.A con domicilio Argentina frente al Producto Revlimid 25mg capsula fabricado por Celgene International SRAL, Suiza.**
- **Los perfiles de disolución comparativos frente al biolote Ladevina 25mg capsula dura para los productos Ladevina de concentraciones de 5mg, 10mg y 15mg.**

Tenga en cuenta que con el fin de que el medicamento se administre de la forma más segura posible, la recomendación de Aprobación, está condicionada a la presentación y aprobación de un plan de gestión de riesgos al grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, con miras a fortalecer el Seguimiento post comercialización del producto.

Adicionalmente se deben presentar periódicamente a dicho grupo, informes de seguridad con base en la vigilancia activa de pacientes tratados.

La Sala aclara que la solicitud del plan de gestión de riesgo y presentación de informes de seguridad aplica para todos los productos que incluyan el principio activo Lenalidomida.

3.4.9. ZERODOL XR

Expediente : 20042307
Radicado : 20191044104
Fecha : 11/03/2019
Interesado : IPCA Laboratories Limited

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la renovación del Registro sanitario del producto Zerodol CR tabletas, con base en el "Estudio de Eficacia y Seguridad" adjunto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de seguridad y eficacia allegado y recomienda continuar con el proceso de renovación.

3.4.10. CLORHIDRATO DE TRAMADOL + PARACETAMOL

Radicado : 20191044505
Fecha : 12/03/2019
Interesado : Grunenthal - Hamid Mondol

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto del Acta No. 26 de 2018, numeral 3.1.13.8 respecto a:

- Acoger la aprobación emitida en el año 2016 (Acta No. 08 de 2016, numeral 3.11.5) por su despacho para la información de seguridad en contraindicaciones y advertencias.

*"**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información previamente aprobada para los productos de la referencia y debidamente justificada mediante radicado 15123061 se ajusta a lo solicitado al concepto emitido en la primera parte del Acta No. 01 de 2015 numeral 3.14.40 para el principio activo tramadol, por lo tanto recomienda dar por terminado el llamado a Revisión de Oficio para los productos de la referencia.**"*

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

- Acoger la aprobación emitida en el año 2018 por el grupo de farmacovigilancia, para las advertencias indicadas en el numeral anterior

"Teniendo en cuenta la alerta emitida por la Food and Drug Administration (FDA) sobre el riesgo del uso concomitante de opioides con otros medicamentos como las benzodiacepinas, los antidepresivos y analgésicos indicados en el manejo de la migraña y el comunicado 3000-1070-18 proveniente del Grupo de Farmacovigilancia de la Direccion de Medicamentos y Productos Biologicos para garantizar la información de seguridad de los analgésicos opioides clasificados según el código ATC de la OMS, se solicita llamarlos a revisión de oficio con el fin de ajustar la información farmacológica en las Advertencias, así:

- *Los opioides pueden interactuar con medicamentos serotoninergios como antidepresivos y analgésicos indicados en el manejo de la migraña, causando una grave reacción del sistema nervioso central conocida como síndrome serotoninergico*

- *El uso de opioides pueden causar insuficiencia suprarrenal*

- *El uso crónico de opioides puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad"*

- En caso de cambio de postura, acogerse a lo señalado en la Resolución 2007025594 de 2007, Articulo 41, que indica:

"***ARTICULO 41.*** *CAMBIO DE POSTURA. Cuando la Sala, producto de las solicitudes efectuadas por losinteresados o de oficio, modifique su postura técnica con respecto a un asunto en particular, deberá motivar al detalle las razones en que sustente dicho cambio"*

- Respetuosamente solicitamos sean avaluados los soportes clínicos y preclínicos allegados mediante este radicado, que soportan la posición de nuestra compañía.

- Teniendo en cuenta el conocimiento científico y los soportes incluidos y justificados en la documentación adjunta, solicitamos eliminar la limitación de dolor agudo en la indicación del producto

- Acorde con el conocimiento científico (reflejado en la información para prescribir y el documento relacionado en el numeral anterior), amablemente solicitamos que en la unificación de las contraindicaciones del principio activo Tramadol, sea eliminado:

- Hipersensibilidad a otros medicamentos opioides
- Lactancia
- Insuficiencia hepática renal
- Asma bronquial / hipercapnia
- Menores de 18 años

Lo anterior, teniendo en cuenta los soportes presentados que sustentan la no inclusión de esta información en las contraindicaciones del producto

- Con respecto a las advertencias y precauciones especiales de uso, soliitamos amablemente la eliminación o cambio en la redacción (especificado en el documento adjunto) de los siguientes temas:

- Uso en pacientes con riesgo de depresión respiratoria
- Interaccion con los depresores del SNC y los síntomas de la depresión respiratoria en contexto con una sobredosis
- Uso concomitante de agonistas-antagonistas opioides (como nalbufina, buprenorfina, pentazocina)
- Ocurrencia de convulsiones

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

- Metabolismo a través del CYP2D6
- Interaccion con drogas serotoninergicas
- Administración en pacientes con dependencia opioides, traumatismo craneoencefálico, shock, disminución del nivel de conciencia de origen desconocido, centro reswpiratorio o transtorno de la función respiratoria o con presión intracraneal elevada

Lo anterior teniendo en cuenta la evidencia presentada en los documentos soportes, los cuales no sustentan la inclusión de esta información en la sección de advertencias y algunas de ellas se encuentran incluidas en otras secciones de la información para prescribir, como se detalla en el documento que justifica la posición de Grünenthal a la solicitud requerida

- Se solicita tener en cuenta los soportes presentados en relación a la no inclusión de la forma de dosificación indicada

- En relación a las reacciones adversas adiionales (sofocos, reacciones serias de la piel, hipoglicemia), requerimos amablemente eliminarlas, dado que no existe evidencia suficiente que soporte la relación causal entre tramadol o paracetamol y las mismas

- Aceptar la información soporte presentada y los conceptos previos, emitiendo concepto de aprobación de la información de seguridad sustentada y que se encuentra actualizada el producto Zaldiar® con principio activo Tramadol + Paracetamol

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 26 de 2018 SEM, numeral 3.1.13.8.

3.4.11. TRAMADOL

Radicado : 20191084002
Fecha : 07/05/2019
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 26 de 2018, numeral 3.4.1, respecto a que propone que las contraindicaciones, precauciones y advertencias queden de la siguiente manera:

1. **Tramadol en diferentes formas farmacéuticas**
   Productos Grünenthal: Tramal inyectable® 50mg, Tramal inyectable® 100mg, Tramal® gotas, Tramal® inyectable, Tramal® Long 50mg, Tramal® Long 100mg, Adolonta® 100mg, Adolonta® 150mg, Adolonta® 200mg

PROPUESTA DE CONTRAINDICACIONES
Tramal® está contraindicado:

- en la hipersensibilidad a la sustancia activa o cualquiera de sus excipientes enumerados en la sección 6. 1,
- en la intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros medicamentos psicotrópicos,
- en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la MAO o que los han recibido en el transcurso de las últimas dos semanas (consulte la sección 4.5.),
- en pacientes con epilepsia que no esté controlada adecuadamente con tratamiento,
- para el uso como tratamiento del retiro de narcóticos.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

PROPUESTA DE PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

El uso terapéutico concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos, tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), inhibidores de la MAO (consulte la sección 4.3), los antidepresivos tricíclicos, triptanos (agonista de los receptores serotoninérgicos usado como analgésico para la migraña) y mirtazapina pueden causar toxicidad por serotonina. El síndrome serotoninérgico es probable cuando se observa una de las siguientes condiciones:

• Clonus espontáneo
• Clonus inducible u ocular acompañado por agitación o diaforesis,
• Temblor e hiperreflexia
• Hipertonía y temperatura corporal >38°C y clonus inducible u ocular.

La retirada de los medicamentos serotoninérgicos produce habitualmente una rápida mejora. El tratamiento dependerá de la naturaleza y gravedad de los síntomas.

El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal
El uso crónico de opioides puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad

Tramadol puede administrarse únicamente bajo precauciones especiales, a pacientes dependientes de los opioides, con traumatismo craneal, shock, perturbación del conocimiento de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria o con hipertensión intracraneal.
En pacientes susceptibles a opiáceos, tramadol sólo debe ser administrado con precaución.

Se han comunicado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosificación recomendados. Este riesgo puede aumentar si se excede el límite superior de la dosis diaria recomendada (400 mg). Adicionalmente, tramadol puede incrementar el riesgo de que el paciente presente crisis epilépticas si está recibiendo otro medicamento que reduzca el umbral convulsivo (consulte la sección 4.5). Los pacientes epilépticos o aquellos susceptibles a las convulsiones sólo deben ser tratados con tramadol si los beneficios superan los riesgos.
Tramadol tiene potencial de dependencia. Un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia, así como dependencia psíquica y física. En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de sustancias, tramadol sólo debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico.
Tramadol no es un sustituto apropiado en los pacientes dependientes de los opioides. A pesar de que es un agonista opioide, tramadol no suprime el síndrome de abstinencia de la morfina.

Tramal® tabletas de liberación prolongada de 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg

Las tabletas de liberación prolongada TRAMAL® contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Tramal® gotas, gotas orales en solución de 100 mg/ml

Las gotas orales TRAMAL® contienen sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarosa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

2. **Tramadol en combinación con diclofenaco**
   Productos Grünenthal: Adorlan® tabletas, Adorlan® forte

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

PROPUESTA DE CONTRAINDICACIONES

- en hipersensibilidad al tramadol, diclofenaco o cualquiera de los excipientes (véase la sección 6.1).
- en intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros medicamentos psicotrópicos.
- en pacientes que toman inhibidores de la MAO o que los tomaron en los últimos 14 días (véase la sección 4.5).
- en pacientes con epilepsia que no está bien controlada con el tratamiento.
- en pacientes con antecedente de broncoespasmo, asma, rinitis o urticaria después de la administración de ácido acetilsalicílico u otro NSAID.
- en pacientes con úlcera péptica o hemorragia gástrica activa o recurrente (al menos dos episodios distintivos de ulceración o hemorragia comprobada).
- en pacientes con antecedente de hemorragia o perforación gastrointestinal en relación con un tratamiento anterior con NSAID.
- en pacientes con hemorragia vascular cerebral u otra hemorragia activa.
- en pacientes con insuficiencia hepática o renal grave.
- en pacientes con insuficiencia cardiaca grave (véase la sección 4.4).
- durante el último trimestre de embarazo (véase la sección 4.6).
- cirugía de derivación arterial coronaria (bypass)

PROPUESTA DE PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Advertencias

- ***El uso terapéutico concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos, tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), inhibidores de la MAO (consulte la sección 4.3), los antidepresivos tricíclicos, triptanos (agonista de los receptores serotoninérgicos usado como analgésico para la migraña) y mirtazapina pueden causar toxicidad por serotonina. El síndrome serotoninérgico es probable cuando se observa una de las siguientes condiciones:***
-
    - ***Clonus espontáneo***
    - ***Clonus inducible u ocular acompañado por agitación o diaforesis***
    - ***Temblor e hiperreflexia***
    - ***Hipertonía y temperatura corporal >38°C y clonus inducible u ocular.***
    -

La suspensión de los fármacos serotoninérgicos casi siempre produce una mejoría rápida. El tratamiento depende del tipo y gravedad de los síntomas.

- ***El uso de opioides pueden causar insuficiencia suprarrenal***
- ***El uso crónico de opioides puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad***
- Hay reportes de convulsiones en pacientes que reciben tramadol en los niveles de dosis recomendados. El riesgo se eleva cuando las dosis de clorhidrato de tramadol rebasan la dosis límite diaria recomendada. Además, el tramadol eleva el riesgo de convulsiones en pacientes que toman otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (véase la sección 4.5). Los pacientes con epilepsia o susceptibles a convulsiones sólo deben recibir Adorlan® si la situación es imperiosa.
- El tramadol tiene potencial de dependencia. Con el uso prolongado puede desarrollarse tolerancia y dependencia psíquica y física. En pacientes con tendencia al abuso o dependencia de drogas, el tratamiento con Adorlan® sólo debe hacerse por periodos cortos bajo supervisión médica estricta.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

- Adorlan® no es adecuado como sustituto en pacientes dependientes de opioides. Aunque es un agonista opioide, el tramadol no puede suprimir los síntomas de abstinencia de la morfina.
- Debe evitarse el uso concomitante de Adorlan® con NSAID, incluidos inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.
- Hay reportes de hemorragia, úlcera o perforación gastrointestinales, en algunos casos con resultado letal, con todos los NSAID, incluido el diclofenaco. Ocurrieron en cualquier momento durante el tratamiento, con o sin signos de advertencia o antecedente de eventos gastrointestinales graves.
- El riesgo de hemorragia, ulceración o perforación gastrointestinal es más alto con las dosis ascendentes de Adorlan® en pacientes con antecedente de úlceras, sobre todo con complicaciones de hemorragia o perforación (véase la sección 4.3) y en pacientes ancianos. Estos pacientes deben iniciar con la dosis más baja disponible. En estas personas y las que requieren tratamiento concomitante con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (ASA) u otros medicamentos que aumentan el riesgo gastrointestinal (véase la sección 4.5), debe considerarse el tratamiento combinado con fármacos protectores (p. ej., misoprostol o inhibidores de la bomba de protones) (véase más adelante y la sección 4.5).
- Los pacientes con antecedente de toxicidad gastrointestinal, en particular en la vejez, deben informar cualquier síntoma abdominal inusual (en particular hemorragia gastrointestinal), sobre todo al inicio del tratamiento. Debe tenerse cuidado en pacientes que también reciben medicamentos que elevan el riesgo de úlceras o hemorragia; p. ej., corticoesteroides orales, anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la agregación plaquetaria, como ASA (véase la sección 4.5).
- Si se producen hemorragia o úlceras gastrointestinales durante el uso con Adorlan®, el tratamiento debe terminarse.
- Se requieren vigilancia y asesoría adecuadas para los pacientes con antecedente de hipertensión y/o insuficiencia cardiaca congestiva leve a moderada, ya que hay reportes de retención de líquido y edema en relación con el uso de NSAID, incluido el diclofenaco.
- Los estudios clínicos y los datos epidemiológicos sugieren que el uso de diclofenaco, sobre todo en dosis altas (150 mg al día) y por periodos prolongados, se relaciona con un aumento ligero en el riesgo de eventos trombóticos arteriales (p. ej., infarto miocárdico o accidente vascular cerebral).
- Existen reportes raros de reacciones dermatológicas graves durante el tratamiento con NSAID, en algunos casos con resultado letal, incluida la dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis tóxica epidérmica (síndrome de Lyell) (véase la sección 4.8). El riesgo de tales reacciones parece mayor al inicio del tratamiento, ya que la mayoría de estas reacciones ocurrió en el primer mes de tratamiento. Ante los primeros signos de exantema, lesiones mucosas u otros signos de una reacción de hipersensibilidad, Adorlan® debe suspenderse.
- Como con otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos, puede haber reacciones alérgicas, incluso reacciones anafilácticas/anafilactoides, sin exposición previa al fármaco. Ante los primeros signos de una reacción de hipersensibilidad después de administrar Adorlan®, el tratamiento debe terminarse. Médicos expertos deben tomar las medidas apropiadas.
- El diclofenaco puede inhibir de manera transitoria la agregación plaquetaria. Por lo tanto, los pacientes con trastornos de la coagulación deben vigilarse con cuidado.
- Como otros NSAID, el diclofenaco puede ocultar los síntomas de una infección por sus propiedades farmacodinámicas. Si durante el uso de Adorlan® recurren o se agravan signos de una infección, debe solicitarse al paciente que consulte a un médico de inmediato, el cual debe decidir si está indicado algún tratamiento antiinfeccioso/antibiótico.
- La administración prolongada de analgésicos puede ocasionar cefalea, que no debe tratarse con un incremento en la dosis del medicamento.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

- En general, la ingestión habitual de analgésicos, sobre todo la combinación de varias sustancias analgésicas, puede causar daño renal permanente con riesgo de insuficiencia renal (nefropatía por analgésicos).
- El uso concomitante de Adorlan® y alcohol puede intensificar los efectos colaterales de la sustancia, sobre todo los que afectan el tubo digestivo y el sistema nervioso central.

Precauciones

Para prevenir la sobredosis, no administrar al mismo tiempo medicamentos que contengan diclofenaco o tramadol. En adultos y personas jóvenes mayores de 16 años de edad, la dosis total de diclofenaco no debe rebasar los 200 mg/día, lo que con la combinación en dosis fija resulta en una dosis diaria máxima de tramadol de 200 mg/día.

- Adorlan® puede usarse sólo con mucha cautela en pacientes dependientes de opioides, con lesión cefálica, shock, con nivel de consciencia disminuido por causa desconocida, con trastornos del centro o la función respiratorios, aumento de presión intracraneal.
- En pacientes sensibles a los opiáceos, Adorlan® debe usarse sólo con cautela.
- Los efectos colaterales pueden reducirse con la administración de la dosis más baja durante el periodo más corto necesario para controlar los síntomas (véase la sección 4.2 y los riesgos gastrointestinales y cardiovasculares más adelante).
- En pacientes ancianos, la incidencia de eventos adversos durante el tratamiento con NSAID (como el diclofenaco sódico de Adorlan®) es más alta, en particular la hemorragia y perforación gastrointestinales, en algunos casos con resultado letal (véase la sección 4.2).
- En pacientes con antecedente de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn) los NSAID sólo deben usarse con cuidado, ya que las condiciones del paciente pueden deteriorarse (véase la sección 4.8).
- Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardiaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica o cerebral sólo deben recibir diclofenaco después de una consideración cuidadosa. Deben hacerse consideraciones similares antes de iniciar el tratamiento prolongado en pacientes con factores de riesgo para eventos cardiovasculares (p. ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo).
- La vigilancia médica estrecha es obligada en pacientes con daño grave de la función hepática (véase la sección 4.3). Si las pruebas de función hepática anormales persisten o se agravan, si aparecen signos clínicos o síntomas consistentes con enfermedad hepática, o si ocurren otras manifestaciones (eosinofilia, exantema), Adorlan® debe suspenderse. La hepatitis puede ocurrir sin síntomas prodrómicos.
- Adorlan® sólo debe usarse después de la consideración cuidadosa del índice beneficio/riesgo en pacientes con:
-
    - trastornos congénitos en el metabolismo de la porfirina (p. ej., porfiria intermitente aguda);
    - lupus eritematoso sistémico (SLE) y enfermedad mixta del tejido conectivo (véase la sección 4.8).
- Es necesaria una supervisión médica muy cuidadosa en caso de disfunción renal;
- trastornos de la función hepática;
- justo después de una cirugía mayor;
- pacientes con fiebre del heno, pólipos nasales o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ya que tienen mayor riesgo de reacciones alérgicas. Éstas pueden presentarse en forma de ataques de asma ("asma por analgésico"), edema angioneurótico o urticaria;
- También es necesario poner cuidado especial con pacientes alérgicos a otras sustancias, ya que tienen un riesgo elevado de reacciones alérgicas con la administración de Adorlan®.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

- Durante la administración prolongada de Adorlan® deben verificarse la función renal y la biometría hemática a intervalos regulares.

Se aclara que la información solicitada, corresponde exactamente a los textos autorizados previamente en el llamado a revisión de oficio del año 2015 y mediante los cuales se descartó medida sanitaria para los productos con principio activo Tramadol de nuestra compañía.

Adicionalmente, el texto requerido en el llamado a revisión de oficio del año 2018, para el cual el texto fue aprobado mediante oficio del grupo de farmacovigilancia, se incluyó subrayado en el texto para una mejor referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta 26 de 2018 SEM, numeral 3.4.1, para los productos que contengan tramadol.

De la misma manera precisa que la indicación debe ser: Tramadol está indicado para el dolor moderado a severo, agudo y dolor moderado a severo crónico de origen oncológico.

3.4.12. DOLEX AVANZADO

Expediente : 20135848
Radicado : 2017156379 / 20181095946 / 20181269300 / 20191088167
Fecha : 13/05/2019
Interesado : Glaxosmithkline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

Solicitud: el interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, aclarar el conepto emitido en Acta No. 08 de 2019 numeral 3.1.5.7, ya que se tienen dos conceptos diferentes en términos de posología, tal como se muestra a continuación:

Acta No. 23 de 2018 SEM numeral 3.1.5.6	Acta No. 08 de 2019 numeral 3.1.5.7
Dosificación y Grupo etario: - Se administra por vía oral únicamente. - No exceder la dosis recomendada. - Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el periodo más corto de tratamiento. - Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas Adultos (incluyendo personas de la tercera edad) y niños de 12 años en adelante que pesen más de 35 kg: - 1 tableta (500 mg) de acetaminofén, cada 4-6 horas, según sea requerido. La dosis máxima diaria es de 6 tabletas (3000 mg).	Dosificación y Grupo etario: - Se administra por vía oral únicamente. - No exceder la dosis recomendada. - Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el periodo más corto de tratamiento. - Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas Adultos (incluyendo personas de la tercera edad) y niños de 12 años en adelante: - 1 tableta (500 mg) de acetaminofén, cada 4-6 horas, según sea requerido. - La dosis máxima diaria es de 6 tabletas (3000 mg)

Sobre el trámite ocn radicado 2017156379 cursa recurso de reposición interpuesto mediante radicado 20181269300 que aun no esta resuelto y sobre el cual se infiere que la Sala Especializada acepta los soportes presentados como respuesta a Auto, con radicado 20181095946 en el sentido de no incluir la frase referente al limite de peso inferior para el grupo etario en el rango posologico “que pesen mas de 35 kg”.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

En tal sentido, se solicita a la Sala Especializada de Medicamentos que ratifique la posología correspondiente al Acta No. 08 de 2019 numeral 3.1.5.7.

Ahora bien, en el mismo concepto, la Sala Especializada también indica:

2. Respecto a la frase "dolex avanzado es una fórmula que potencia la liberación y absorción de acetaminofén porque se desintegra/se disuelve más rápido; se absorbe a una mayor tasa y tiene una mayor biodisponibilidad en comparación con las tabletas estándar de acetaminofén. * en los 20-50 min posterior a la administración", la Sala considera que esta afirmación puede inducir equívocos en su interpretación por cuanto el estudio no aporta una evidencia clínica que demuestre la diferencia entre el producto de la referencia y los productos de liberación convencional.*

Dado lo anterior, la Sala ratifica la negación de la información para prescribir e información para el consumidor.

En este punto, nos permitimos informar lo siguiente: Mediante Acta 04 de 2018 numeral 3.1.5.3 y Auto 2018004727 del 10 de Abril de 2018, nos fue requerido: *retirar afirmaciones imprecisas tales como "Dolex Avanzado es una fórmula eficiente" y "se absorbe mejor y tiene una mejor biodsponibilidad".*

En respuesta a Auto radicada con No. 20181095946 del 16 de Mayo de 2018, se dio respuesta al Auto anterior en el cual se ajustó la frase de tal manera que fuera lo mas clara posible, siempre sustentada por argumentación y soportes científicos.

Mediante Acta No. 23 de 2018 SEM numeral 3.1.5.6 y Resolución No. 2018040302 del 18 de Septiembre de 2018, se informa "*: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 04 de 2018 SEM, numeral 3.1.5.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información: (…)*

La información para Prescribir y la información para el Consumidor se niegan puesto que no se ajustan al presente concepto"

De lo anterior entendimos como compañía en su momento, que la argumentación y los soportes científicos presentados para soportar esta información fueron suficientes y por lo tanto aceptados por la Comisión. Siendo transparentes manifestamos en el recurso de reposición que desconocemos algún pronunciamiento de carácter público de las razones por las cuales se originó la negación de la Información para Prescribir Versión 01 (octubre 2017) GDS 7.0 e información para el Consumidor Versión 01 (octubre 217) GDS 7.0 ya que ni se aclara, niega o refuta desde la evidencia científica, la información aportada en respuesta al auto No. 2018004727 y por lo tanto declaramos que asumimos que la negación se debía a la inclusión del texto *que pensen mas de 35 kg.*

Es asi que, teniendo en cuenta que el foco es el paciente y el respeto por las personas, además de la transparencia y la integridad son valores coporativos de la Compañía, acogemos lo conceptuado en el Acta No. 08 de 2019 numeral 3.1.5.7, en el sentido de eliminar esta mención dentro de la Información para Prescribir

Por lo anterior solicitamos ratificación del concepto emitido en Acta No. 08 de 2019 numeral 3.1.5.7, respecto a la dosificación y aprobación de la Información para Prescribir Versión 04 (mayo 2019) GDS 7.0 e Información para el Consumidor Versión 04 (mayo 2019) GDS 7.0 los cuales han sido ajustados de acuerdo a este concepto.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.4.13. MITOXANTRONA ® 20 mg/10 ml

Expediente : 224410
Radicado : 20181098238 / 20191115270
Fecha : 18/06/2019
Interesado : Baxter S.A.S.

Composición:
Cada vial 10 ml, contiene Mitoxantrona Clorhidrato equivalente a Mitoxantrona Base 20 mg.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar las indicaciones para el principio activo Mitoxantrona, ya que:

- Se evidencian dos productos cuyo principio activo es Mitoxantrona, de los cuales en Registro Sanitario se encuentran como indicaciones cáncer de ovario y cáncer hepático, pese a que no han sido aprobados en sala.

- En Acta No. 36 de 2006 la sala aprueba como indicación linfoma hodkin, no obstante, el interesado realizó solicitud de aprobación de linfoma no hodkin; esta última indicación es la que aparece aprobada en agencias de referencia.

- Se solicita a la sala conceptuar la posología para las indicaciones correspondientes a este principio activo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.4.14. MAGNEVIST ® SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 35388
Radicado : 20191188366
Fecha : 25/09/2019
Interesado : Bayer S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclaración y modificación de la redacción del concepto emitido en Acta No. 14 de 2018 numeral 3.3.2 por cuanto dicho concepto emitido para los medios de contraste a base de gadolinio impacta al producto de Bayer MAGNEVIST ® SOLUCIÓN INYECTABLE con registro sanitario No. INVIMA 2016M-011768-R3 en relación a la información requerida para ser incluida en la sección de precauciones y advertencias, relativa a:

(…) "Recientes estudios han demostrado que posterior al uso de medios de contraste basados en gadolinio, se presenta retención de gadolinio en varios órganos principalmente en cerebro… (…)"

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Respecto a la redacción de la Comisión Revisora, BAYER propone ajustar el texto sustituyendo: *"principalmente en el cerebro"* por *"incluido el cerebro".*

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora corrige el concepto del Acta 14 de 2018 SEM, numeral 3.3.2, el cual debe figurar de la siguiente manera:

> **CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y a raíz de la nueva información de seguridad generada alrededor del uso de MCBG la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora decide llamar a revisión de oficio a todos los medios de contraste a base de gadolinio para incluir en precauciones y advertencias:**
>
> **Recientes estudios han demostrado que posterior al uso de medios de contraste basados en gadolinio, se presenta retención de gadolinio en varios órganos incluído el cerebro. Aunque a la fecha se desconocen los efectos clínicos a largo plazo de estos depósitos a nivel cerebral, se debe tener especial precaución con el uso de MCBG en pacientes que requieren múltiples dosis de por vida, en mujeres embarazadas, pacientes pediátricos y pacientes con patologías inflamatorias. Cuando sea posible, minimice los estudios repetitivos de imágenes con MCBG.**
>
> **Adicionalmente, la Sala recuerda que se debe allegar al grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos la información nueva de seguridad que se genere al respecto, conforme la normatividad vigente.**

3.4.15. NISTATINA + ÓXIDO DE ZINC (CREMA Y UNGÜENTO)

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de Medicamentos de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos aclarar la expresión de las concentraciones expresadas de los productos con forma farmacéutica crema y similares para los productos que contienen Nistatina y Óxido de Zinc que se encuentran en la Norma Farmacológica 13.1.3.0.N30 y en la unificación del acta 18 de 2019 numeral 3.1.13.3 de la Sala Especializada de Medicamentos. Por cuanto la composición de las formas farmacéuticas cremas y similares se deben expresar los principios activos por cada 100gramos de producto de conformidad con el artículo 22 del decreto 677 de 1995 y no como aparece en los citados.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.4.16. PAINLESS FIEBRE

Expediente : 20134162
Radicado : 2017138155 / 20181063862 / 20181159949 / 20181204904 / 20191084077
Fecha : 07/05/2019
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S
Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición:

Cada sachet contiene:

- Acetaminofén granulado: Cada sachet contiene 125 mg de acetaminofén.
- Acetaminofén granulado: cada sachet contiene 250 mg de acetaminofén

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

- Acetaminofén granulado: Cada sachet contiene 325 mg de acetaminofén.

Forma farmacéutica: Granulos

Solicitud: El Grupo de Apoyo de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta 20 de 2019 Numeral 3.1.5.1, en cuanto al ítem de dosificación en el sentido de establecer si la tabla se ajusta a la dosificación 10-15 mg/kg

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.4.17. POMALYST

Radicado : 20181243640

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 11 del 2019 SEM numeral 3.4.1, en la cual se realizó la aclaración para el principio activo de la referencia, en el sentido de:

- Corregir la posología en pacientes con insuficiencia hepática, ya que en dicho concepto quedo un error de digitación en la clasificación de Child-Pugh, generando confusión de la posología establecida.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.4.18. LAMICTAL TABLETAS DISPERSABLES 25 mg
LAMICTAL TABLETAS DISPERSABLES 50 mg
LAMICTAL TABLETAS DISPERSABLES 200 mg
LAMICTAL TABLETAS DISPERSABLES 100 mg
LAMICTAL TABLETAS DISPERSABLES 5 mg

Expediente : 215610 / 19935908 / 230133 / 215608 / 215612
Radicado : 20191148160 / 20191148156 / 20191148152 / 20191148153 / 20191148162
Fecha : 02/08/2019
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar si existe algún racional para aceptar la inclusión de una posología que no esta soportada en la indicación o si se debe incluir la indicación “Lamictal está indicado como monoterapia en el tratamiento de crisis típicas de ausencia”. Lo anterior, con el fin de evitar un uso no autorizado en el registro sanitario. Lo anterior respecto al concepto emitido en Acta No. 09 de 2018 SEM numeral 3.1.9.1, por cuento dicho concepto aprueba una posología que no es coherente con la indicación aprobada por el instituto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

3.4.19. PERÓXIDO DE HIDRÓGENO

Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el Acta No 23 de 2019, numeral 3.1.13.8, en el sentido de mencionar la norma farmacológica a la cual será incluido el producto farmacéutico con principio activo peróxido de hidrogeno en las concentraciones y forma farmacéutica citadas en la mencionada acta, por cuanto no se especificó la norma sino se hizo referencia a que fueron incluidos en Norma Farmacológica.

Adicionalmente, se solicita aclarar si le aplica la condición de inclusión a norma para el principio activo peróxido de hidrogeno con concentración de 0,12 % con forma farmacéutica solución, por cuanto se encuentra en el anexo 5 13.1.6.0.N10, 13.2.2.0.N10 de Principios activos retirados de las formas farmacológicas septiembre 2019

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.4.20. VASTAREL® LP 40 mg, cápsula dura de liberación prolongada.
VASTAREL® LP 80 mg, cápsula dura de liberación prolongada.

Expediente : 20124610
Radicado : 2017035264 / 2018190036 / 20181136486 / 20191087084
Fecha : 10/05/2019
Interesado : Laboratorios Servier de Colombia S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 31 de 2018, numeral 3.1.5.1, respecto a los siguientes puntos:

- Dado que el concepto indica que *"por lo tanto es preciso demostrar la eficacia a través de un estudio clínico"* manifestamos que no tenemos claro qué tipos de estudios clínicos deben presentarse para la autorización de concentraciones.
- Así mismo, solicitamos aclaración del concepto para la concentración de 40 mg, para la cual se indica "no se allegó documentación que soporte la solicitud". Aprovechamos la oportunidad para aclarar que se trata de la misma molécula. De igual manera, tal y como se indicó en los materiales y documentación presentada para este expediente, la formulación es homotética. Por tal razón nos permitimos solicitar que se nos indique y aclare a qué documentación se refiere este concepto.

La razón y objetivo de obtener autorización para las presentes concentraciones, está basada en necesidades posológicas del producto y tiene como objetivo permitir dosis presentadas con mayor facilidad para los usuarios, dependiendo de sus necesidades y condiciones específicas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

3.4.21. PENTASA

Expediente : 19979281
Radicado : 2017118559 / 20181133605
Fecha : 05/07/2018
Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas / Laboratorios Biopas S.A

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclaración acerca de concepto para las tres concentraciones de Pentasa, que mediante escrito con radicado No. 2017118559 del 18 de Agosto de 2017 el señor Oscar Fernando Mayorga, actuado en calidad de representante legal de la sociedad Laboratorios Biopas S.A solicitó a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora para el producto PENTASA con las siguientes composiciones:

- Cada tableta de liberación prolongada, contiene 500 mg de Mesalazin
- Cada sachet de 1g de gránulos contiene 1g de Mesalazina
- Cada sachet de 2g de gránulos contiene 2g de Mesalazina

Fabricados por Ferring International Center S.A., la aprobación de los estudio in vivo / in vitro. Teniendo en cuenta lo anterior, se solicita confirmación acerca de la aprobación para las concentraciones referenciadas en la solicitud por parte del interesado, puesto que en Acta No. 07 de 2018 numeral 3.1.7.1 SEM, se referenció unicamente la concentración de 2 gramos, y de la misma forma, en Acta No. 35 de 2018 numeral 3.1.7.2, en donde se conceptuó la respuesta a Auto con radicado No. 20181133605.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.4.22. ALPHALAN ®

Expediente : 20147360
Radicado : 20181131296

Composición:
Cada mL de solución reconstituida contiene 5 mg de Melfalán.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 26 de 2018 numeral 3.1.6.1. SEM y el Acta No. 04 de 2019, numeral 3.1.6.4. SEM, en el sentido de señalar que la composición del medicamento es: Cada mL de solución reconstituida contiene 5 mg de Melfalán.

Siendo las 16:00 del día 19 de Diciembre de 2019, se da por terminada la sesión ordinaria.

Se firma por los que en ella intervinieron:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

_____

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM

_____

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEM

_____

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM

_____

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM

_____

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM

_____

LEIA ESTHER HIDALGO URREA
Secretaria SEM

_____

JUDITH DEL CARMEN MESTRE ARELLANO
Directora Técnica de Medicamentos y Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB

_____

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

invima Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos.