

COMISIÓN REVISORA
SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS
ACTA No. 17 DE 2018
SESIÓN ORDINARIA
18 Y 19 DE JUNIO DE 2018

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA 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
 - 3.1.9 Modificación de dosificación y posología
 - 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 de 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
Jose Gilberto Orozco Díaz
Francisco Javier Sierra Esteban

Secretaria de la Sala Especializada de Medicamentos

Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 13 de 2018 SEM

Acta No. 14 de 2018 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3.1.3. PRODUCTO NUEVO

3.1.3.1. DUTAZ

Expediente : 20132267
Radicado : 2017118853 / 20181050014
Fecha : 15/03/2018
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada cápsula blanda contiene 0.5mg de Dutasteride

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018001591 emitido mediante Acta No. 04 de 2017, numeral 3.1.3.1, en el sentido de modificar las indicaciones con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza el trámite de la referencia por cuanto se encuentra a la espera de la respuesta al concepto del Acta No. 14 de 2018 SEM, numeral 3.3.1., teniendo en cuenta que para este grupo terapéutico se esta

realizando un análisis del balance riesgo beneficio en la indicación alopecia androgénica como se menciona en el Acta.

3.1.4. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1. TRAMADOL + METOCLOPRAMIDA

Expediente : 20133684
Radicado : 2017133722/20181063858
Fecha : 04/04/2018
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S
Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición: Cada ampolla contiene 50mg de Tramadol + 10mg de Metoclopramida

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Tratamiento del dolor agudo y crónico de intensidad moderada a severa.

- Prevención de náuseas y vómito derivados del consumo de tramadol.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.
- En caso de presentar intoxicación aguda por alcohol, hipnóticos, narcóticos, analgésicos de acción central, opioides u otros medicamentos psicotrópicos.
- Hemorragia del tracto gastrointestinal (TGI).
- Obstrucción mecánica o perforación del TGI.
- Feocromocitoma por riesgo de crisis hipertensiva secundaria a aumento en la liberación de catecolaminas.
- Antecedentes de discinesia tardía inducida por metoclopramida o neurolépticos.
- Epilepsia o en compañía de fármacos capaces de inducir síntomas extrapiramidales.

Con respecto a tramadol:

- En pacientes con falla renal existe disminución de la tasa y extensión de excreción de tramadol y su metabolito activo, M1, razón por la cual se deberá ajustar la dosis a esta condición.
- En pacientes con falla hepática hay una reducción del metabolismo de tramadol y M1, resultando en aumento del área bajo la curva (ABC - AUC) de tramadol, además de prolongación de la vida media de éste y su metabolito activo, M1. También se deberá ajustar la dosis.
- No se evidenció alteración en los niveles plasmáticos ni vida media del medicamento en pacientes con edad entre 65-75 años. En individuos mayores de 75 años hay un aumento en el Cmax y la vida media (7 horas versus 6 horas).
- En estudio post mercadeo se ha reportado aumento del riesgo de convulsión en pacientes que reciben dosis superiores a las indicadas. El riesgo aumenta con la administración concomitante de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, opioides, inhibidores de la MAO y neurolépticos. También se ve aumentado en pacientes con epilepsia, historia de convulsión o pacientes con factores de riesgo para presentar convulsiones como trauma craneoencefálico, desordenes metabólicos, abstinencia al alcohol o drogas, infección del SNC.
- En algunos casos aislados se ha reportado síndrome serotoninérgico (confusión, agitación, fiebre, sudoración, ataxia, hiperreflexia, mioclonos y diarrea) con la asociación de tramadol con otros medicamentos como los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. La suspensión de los medicamentos serotoninérgicos se acompaña de una rápida mejoría.
- Rara vez se han presentado casos de anafilaxis. Suele ocurrir tras la administración de la primera dosis. Otras reacciones alérgicas reportadas incluyen prurito, urticaria, broncoespasmo, angioedema, necrólisis tóxica epidérmica y síndrome de Stevens-Johnson.
- Se debe administrar con precaución a pacientes con riesgo de depresión respiratoria, situación que es potenciada con la administración concomitante de alcohol o anestésicos. En caso tal de presentarse, deberá ser manejada como un caso de sobredosis. En caso de utilizar naloxeno, se deberá tener máxima precaución para prevenir la incidencia de convulsiones.
- La interacción con agentes depresivos del SNC aumento el riesgo de depresión respiratoria y del SNC, por lo cual se deberá administrar sólo en caso de ser verdaderamente necesario, con extrema precaución.
- En pacientes con aumento de la presión intracraneal, la administración de tramadol puede inducir depresión respiratoria secundaria a aumento en la retención de CO₂ y/o elevación de la presión del LCR.

- Con la suspensión abrupta del tratamiento puede presentarse efecto rebote, caracterizado por insomnio y ansiedad principalmente, siendo síntomas secundarios el rigor, dolor, náuseas, temblor, diarrea, síntomas respiratorios superiores, piloerección y rara vez alucinaciones. Otros síntomas menos comunes han sido reportados: ataque de pánico, ansiedad severa y parestesias.
- Puede inducir dependencia física y psíquica del tipo morfina. Ha demostrado reiniciar dependencia en pacientes con dependencia a opioides previa.
- Puede complicar la evaluación, enmascarando de procesos abdominales agudos.
- El uso ambulatorio tanto de tramadol como de metoclopramida puede llegar a tener efecto incapacitante sobre las habilidades mentales o físicas requeridas para la realización de tareas peligrosas como la operación de maquinaria o la conducción de vehículos motorizados.
- Este principio puede ser excretado en la leche materna, razón por la cual debe suspender su uso durante este periodo de tiempo.

Con respecto a metoclopramida:

- Se ha observado depresión mental en pacientes con o sin antecedentes, los síntomas van de leves a severos, con ideación suicida hasta suicidio. Administrar con precaución a pacientes con historia de depresión y sólo si los beneficios superan el riesgo.
- Síntomas extrapiramidales manifestados como reacciones distónicas agudas ocurren aproximadamente en 1 de 500 pacientes tratados con la dosis usual de 30-40 mg. Suelen verse dentro de las primeras 24 a 48 horas tras la administración del principio. Su incidencia es mayor en pacientes pediátricos y adultos menores de 30 años. Incluye movimientos involuntarios de las extremidades, muecas faciales, torticollis, crisis oculógiras, protrusión rítmica de la lengua, discurso tipo bulbar, trismus, reacciones distónicas similares al tétano. Si ocurren estos síntomas se deberá aplicar una inyección de 50 mg de difenhidramina IM.
- Disquinesia tardía: es un desorden desfigurante, potencialmente irreversible, caracterizado por movimientos involuntarios faciales, de la lengua y de las extremidades. El riesgo aumenta con la duración del tratamiento y la acumulación de la dosis. Un estudio demostró que esta anomalía incidía principalmente en personas que llevaran más de 12 semanas recibiendo metoclopramida.
- Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM): Escasos reportes de síntomas complejos potencialmente fatales referido como SNM se han asociado a

metoclopramida. Manifestaciones clínicas incluyen hipertermia, rigidez muscular, conciencia alterada, evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o tensión arterial irregular, diaforesis, arritmia cardíaca). El manejo incluye suspensión inmediata del tratamiento, monitoreo y manejo intensivo de la sintomatología y manejo de problemas médicos serios concomitantes.

- En pacientes hipertensos se ha demostrado aumento en la liberación de catecolaminas, por lo cual deberá ser utilizado con precaución en esta población.
- Al producir un aumento transitorio en las concentraciones plasmáticas de aldosterona, ciertos pacientes, especialmente aquellos con cirrosis o falla cardíaca congestiva, tiene riesgo de desarrollar retención de fluidos y sobrecarga de volumen.

Reacciones adversas:

- Diaforesis (en particular cuando la administración intravenosa es demasiado rápida)
- SNC: cansancio, mareo, somnolencia, fatiga. Menos frecuentemente ocurre insomnio, cefalea, confusión o depresión mental con ideación suicida. Rara vez se han reportado alucinaciones.
- Reacción extrapiramidal: reacciones distónicas agudas ocurren en aproximadamente 0.2% de los pacientes tratados con 30-40 mg diarios de metoclopramida. Incluye movimiento involuntario de las extremidades, muecas faciales, torticolis, crisis oculogiras, protrusión rítmica de la lengua, discurso tipo bulbar, trismus, reacciones distónicas similares al tétano y rara vez estridor o disnea posiblemente por laringoespasma.
- Síntomas tipo parkinsoniano: bradiquinesia, tremor, rigidez en rueda dentada, facies tipo máscara.
- Disquinesia tardía está caracterizada por movimientos involuntarios de la lengua, cara, boca o mandíbula, y a veces movimientos involuntarios del tronco y/o extremidades.
- Síndrome neuroléptico maligno: rara ocurrencia.
- Discinecias tardías
- Trastornos endocrinos: galactorrea, amenorrea, ginecomastia, impotencia secundaria a hiperprolactinemia. Retención de líquidos secundaria a aumento de la aldosterona.
- Cardiovascular: hipotensión, hipertensión, taquicardia supraventricular, bradicardia, retención de líquidos, falla cardíaca aguda congestiva, posible bloqueo AV.
- GI: náuseas y trastornos intestinales, principalmente diarrea.

- Hepático: rara hepatotoxicidad caracterizada por ictericia y trastornos en los paraclínicos.
- Renal: incontinencia, aumento de la frecuencia diurética
- Hematológicos: pocos casos de neutropenia, leucopenia, agranulocitosis.
- Reacciones alérgicas: pocos casos de rash, urticaria, broncoespasmo, sobretodo en pacientes con historia de asma.

Interacciones:

- Efectos sedativos aditivos, tanto de tramadol como metoclopramida, pueden ocurrir con el consumo concomitante de alcohol, sedativos, hipnóticos o tranquilizantes.
- Existe riesgo de disminución del efecto del tramadol de administrarse en compañía de amiodarona, bupropión, celecoxib, deferasirox, difenhidramina, enzalutamida, terbinafina, ticlopidina, tioridazina, sulfadoxina + pirimetamina, inhibidores de CYP2D6, lidocaína, miconazol, ranolazina.
- El ketoconazol y la eritromicina, inhibidores de la enzima citocromo-oxidasa CYP3A4, pueden inhibir el metabolismo de Tramadol Clorhidrato (por la vía de la N-desmetilación) y probablemente del metabolito activo O-desmetil-tramadol.
- Posible potenciación del efecto neuroexcitatorio de tramadol al interactuar con amtriptilina, antidepresivos tricíclicos, citalopram, clomipramina, doxepina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, furazolidona, IMAO, imipramina, inhibidores de la recaptación de serotonina, procarbazona, sertralina, tranilcipromina, trimipramina, rasagilina.
- Riesgo de neurotoxicidad al ser administrado concomitantemente con linezolid, moclobemida, nortriptilina, paroxetina.
- Hay posible aumento de las concentraciones de tramadol al entrar en contacto con dasatinib.
- Su metabolismo se ve aumento por parte de inductores de CYP3A4, mientras que por parte de sus inhibidores se ve disminuido.
- La administración concomitante de tramadol y oxicodona potencia la depresión sobre el SNC, riesgo de depresión respiratoria, hipotensión y sedación profunda.
- Junto a pinaverio bromuro aumenta la disminución de la motilidad intestinal.
- No se debe combinar con inhibidores de la monoamino oxidasa, como la iproniazida o selegilina debido a que puede presentarse el síndrome serotoninérgico (diarrea, taquicardia, sudoración, temblor, confusión e incluso coma). Lo mismo ocurre en el caso de combinar con sibutramina y dapoxetina.

- Se deben dejar transcurrir 15 días antes de iniciar la terapia con tramadol cuando se han usado inhibidores de la monoamino oxidasa no selectivos. Cuando se han usado inhibidores de la monoamino oxidasa selectivos, se debe esperar como mínimo 24 horas antes del tratamiento con tramadol.
- La buprenorfina, nalbufina, pentazocina (agonistas- antagonistas opioides o agonistas parciales) porque pueden disminuir el efecto analgésico por un efecto competitivo sobre los receptores, con riesgo de síndrome de abstinencia.
- Con cumarínicos se ha reportado un aumento del efecto anticoagulante.
- La asociación con otros antiinflamatorios no esteroides puede potenciar los efectos terapéuticos pero también los tóxicos.
- En caso de interacción de tramadol con vilazodona, existe un potencial aumento de los efectos adversos/tóxicos de uno o ambos fármacos.
- La carbamazepina reduce el efecto analgésico del tramadol al aumentar su metabolismo, además aumenta el riesgo de convulsión.
- La quinidina inhibe la enzima CYP2D6, encargada de metabolizar tramadol hacia M1, resultando en concentración de tramadol aumentada y de M1 reducida.
- Los anticolinérgicos y narcóticos analgésicos pueden contrarrestar el efecto de metoclopramida sobre la motilidad gastrointestinal.
- Metoclopramida se debe administrar con precaución en pacientes con IMAO conociendo que puede haber un aumento en la liberación de catecolaminas en pacientes con hipertensión esencial.
- Un estudio en voluntarios sanos evaluó el efecto de la inducción enzimática con rifampicina 600 mg día durante cinco días sobre la farmacocinética y farmacodinamia de tramadol oral 100 mg e IV 50 mg. La rifampicina disminuye significativamente la exposición a tramadol y M1 en un aproximado de 43-59% tras ambas formas de administración, aumenta la eliminación de tramadol IV en un 67%, y disminuye la biodisponibilidad de tramadol oral de 66% a 49%.

Vía de administración: Intravenosa o intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología: La pauta de administración de Tramadol + Metoclopramida 50 mg/10 mg, IV, es una ampolla en infusión durante una hora, seguida de media o una ampolla cada 4-6 horas, según necesidad, sin sobrepasar los 400 mg de tramadol día. IM: aplicar una cada 4-6 horas, según necesidad.

No se recomienda continuar el tratamiento por más de 12 semanas.

Grupo etario: Mujeres y hombres mayores de 14 años.

Historial comercial: No Reporta

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018003149 emitido con base en el concepto del Acta No. 04 de 2017 Numeral 3.1.4.4., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inclusión en Normas Farmacológicas
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2017133722

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 04 de 2017 SEM, numeral 3.1.4.4., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia debido a que considera insuficientes los argumentos planteados por el interesado, puesto que se podrían incrementar innecesariamente los eventos adversos como la sedación con el uso de la asociación. Así mismo, la Sala considera que el médico prescriptor puede usar los principios activos por separado en la dosificación correspondiente cuando las condiciones clínicas de cada paciente en particular lo ameriten.

3.1.4.2. TRAMADOL + METOCLOPRAMIDA

Expediente : 20133693
Radicado : 2017133784/20181063859
Fecha : 04/04/2018
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S
Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contiene 50mg de Tramadol + 10mg de Metoclopramida

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones:

- Tratamiento del dolor agudo y crónico de intensidad moderada a severa.
- Prevención de náuseas y vómito derivados del consumo de tramadol.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.
- En caso de presentar intoxicación aguda por alcohol, hipnóticos, narcóticos, analgésicos de acción central, opioides u otros medicamentos psicotrópicos.
- Hemorragia del tracto gastrointestinal (TGI).
- Obstrucción mecánica o perforación del TGI.
- Feocromocitoma por riesgo de crisis hipertensiva secundaria a aumento en la liberación de catecolaminas.
- Antecedentes de discinesia tardía inducida por metoclopramida o neurolepticos.
- Epilepsia o en compañía de fármacos capaces de inducir síntomas extrapiramidales.

Precauciones y advertencias:

Con respecto a tramadol:

- En pacientes con falla renal existe disminución de la tasa y extensión de excreción de tramadol y su metabolito activo, M1, razón por la cual se deberá ajustar la dosis a esta condición.
- En pacientes con falla hepática hay una reducción del metabolismo de tramadol y M1, resultando en aumento del área bajo la curva (ABC - AUC) de tramadol, además de prolongación de la vida media de éste y su metabolito activo, M1. También se deberá ajustar la dosis.
- No se evidenció alteración en los niveles plasmáticos ni vida media del medicamento en pacientes con edad entre 65-75 años. En individuos mayores de 75 años hay un aumento en el Cmax y la vida media (7 horas versus 6 horas).
- En estudio post mercadeo se ha reportado aumento del riesgo de convulsión en pacientes que reciben dosis superiores a las indicadas. El riesgo aumenta con la administración concomitante de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, opioides, inhibidores de la MAO y neurolepticos. También se ve aumentado en pacientes con epilepsia, historia de convulsión o pacientes con factores de riesgo para presentar convulsiones como trauma craneoencefálico, desordenes metabólicos, abstinencia al alcohol o drogas, infección del SNC.

- En algunos casos aislados se ha reportado síndrome serotoninérgico (confusión, agitación, fiebre, sudoración, ataxia, hiperreflexia, mioclonos y diarrea) con la asociación de tramadol con otros medicamentos como los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. La suspensión de los medicamentos serotoninérgicos se acompaña de una rápida mejoría.
- Rara vez se han presentado casos de anafilaxis. Suele ocurrir tras la administración de la primera dosis. Otras reacciones alérgicas reportadas incluyen prurito, urticaria, broncoespasmo, angioedema, necrólisis tóxica epidérmica y síndrome de Stevens-Johnson.
- Se debe administrar con precaución a pacientes con riesgo de depresión respiratoria, situación que es potenciada con la administración concomitante de alcohol o anestésicos. En caso tal de presentarse, deberá ser manejada como un caso de sobredosis. En caso de utilizar naloxeno, se deberá tener máxima precaución para prevenir la incidencia de convulsiones.
- La interacción con agentes depresivos del SNC aumento el riesgo de depresión respiratoria y del SNC, por lo cual se deberá administrar sólo en caso de ser verdaderamente necesario, con extrema precaución.
- En pacientes con aumento de la presión intracraneal, la administración de tramadol puede inducir depresión respiratoria secundaria a aumento en la retención de CO₂ y/o elevación de la presión del LCR.
- Con la suspensión abrupta del tratamiento puede presentarse efecto rebote, caracterizado por insomnio y ansiedad principalmente, siendo síntomas secundarios el rigor, dolor, náuseas, temblor, diarrea, síntomas respiratorios superiores, piloerección y rara vez alucinaciones. Otros síntomas menos comunes han sido reportados: ataque de pánico, ansiedad severa y parestesias.
- Puede inducir dependencia física y psíquica del tipo morfina. Ha demostrado reiniciar dependencia en pacientes con dependencia a opioides previa.
- Puede complicar la evaluación, enmascarando de procesos abdominales agudos.
- El uso ambulatorio tanto de tramadol como de metoclopramida puede llegar a tener efecto incapacitante sobre las habilidades mentales o físicas requeridas para la realización de tareas peligrosas como la operación de maquinaria o la conducción de vehículos motorizados.
- Este principio puede ser excretado en la leche materna, razón por la cual debe suspender su uso durante este periodo de tiempo.

Con respecto a metoclopramida:

- Se ha observado depresión mental en pacientes con o sin antecedentes, los síntomas van de leves a severos, con ideación suicida hasta suicidio. Administrar con precaución a pacientes con historia de depresión y sólo si los beneficios superan el riesgo.
- Síntomas extrapiramidales manifestados como reacciones distónicas agudas ocurren aproximadamente en 1 de 500 pacientes tratados con la dosis usual de 30-40 mg. Suelen verse dentro de las primeras 24 a 48 horas tras la administración del principio. Su incidencia es mayor en pacientes pediátricos y adultos menores de 30 años. Incluye movimientos involuntarios de las extremidades, muecas faciales, torticolis, crisis oculógiras, protrusión rítmica de la lengua, discurso tipo bulbar, trismus, reacciones distónicas similares al tétano. Si ocurren estos síntomas se deberá aplicar una inyección de 50 mg de difenhidramina IM.
- Disquinesia tardía: es un desorden desfigurante, potencialmente irreversible, caracterizado por movimientos involuntarios faciales, de la lengua y de las extremidades. El riesgo aumenta con la duración del tratamiento y la acumulación de la dosis. Un estudio demostró que esta anomalía incidía principalmente en personas que llevaran más de 12 semanas recibiendo metoclopramida.
- Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM): Escasos reportes de síntomas complejos potencialmente fatales referido como SNM se han asociado a metoclopramida. Manifestaciones clínicas incluyen hipertermia, rigidez muscular, conciencia alterada, evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o tensión arterial irregular, diaforesis, arritmia cardiaca). El manejo incluye suspensión inmediata del tratamiento, monitoreo y manejo intensivo de la sintomatología y manejo de problemas médicos serios concomitantes.
- En pacientes hipertensos se ha demostrado aumento en la liberación de catecolaminas, por lo cual deberá ser utilizado con precaución en esta población.
- Al producir un aumento transitorio en las concentraciones plasmáticas de aldosterona, ciertos pacientes, especialmente aquellos con cirrosis o falla cardiaca congestiva, tiene riesgo de desarrollar retención de fluidos y sobrecarga de volumen.

Reacciones Adversas:

- Diaforesis (en particular cuando la administración intravenosa es demasiado rápida)
- SNC: cansancio, mareo, somnolencia, fatiga. Menos frecuentemente ocurre insomnio, cefalea, confusión o depresión mental con ideación suicida. Rara vez se han reportado alucinaciones.

- Reacción extrapiramidal: reacciones distónicas agudas ocurren en aproximadamente 0.2% de los pacientes tratados con 30-40 mg diarios de metoclopramida. Incluye movimiento involuntario de las extremidades, muecas faciales, torticolis, crisis oculóginas, protrusión rítmica de la lengua, discurso tipo bulbar, trismus, reacciones distónicas similares al tétano y rara vez estridor o disnea posiblemente por laringoespasma.
- Síntomas tipo parkinsoniano: bradiquinesia, tremor, rigidez en rueda dentada, facies tipo máscara.
- Disquinesia tardía está caracterizada por movimientos involuntarios de la lengua, cara, boca o mandíbula, y a veces movimientos involuntarios del tronco y/o extremidades.
- Síndrome neuroléptico maligno: rara ocurrencia.
- Discinecias tardías
- Trastornos endocrinos: galactorrea, amenorrea, ginecomastia, impotencia secundaria a hiperprolactinemia. Retención de líquidos secundaria a aumento de la aldosterona.
- Cardiovascular: hipotensión, hipertensión, taquicardia supraventricular, bradicardia, retención de líquidos, falla cardíaca aguda congestiva, posible bloqueo AV.
- GI: náuseas y trastornos intestinales, principalmente diarrea.
- Hepático: rara hepatotoxicidad caracterizada por ictericia y trastornos en los paraclínicos.
- Renal: incontinencia, aumento de la frecuencia diurética
- Hematológicos: pocos casos de neutropenia, leucopenia, agranulocitosis.
- Reacciones alérgicas: pocos casos de rash, urticaria, broncoespasmo, sobretodo en pacientes con historia de asma.

Interacciones:

- Efectos sedativos aditivos, tanto de tramadol como metoclopramida, pueden ocurrir con el consumo concomitante de alcohol, sedativos, hipnóticos o tranquilizantes.
- Existe riesgo de disminución del efecto del tramadol de administrarse en compañía de amiodarona, bupropión, celecoxib, deferasirox, difenhidramina, enzalutamida, terbinafina, ticlopidina, tioridazina, sulfadoxina + pirimetamina, inhibidores de CYP2D6, lidocaína, miconazol, ranolazina.
- El ketoconazol y la eritromicina, inhibidores de la enzima citocromo-oxidasa CYP3A4, pueden inhibir el metabolismo de Tramadol Clorhidrato (por la vía de la N-desmetilación) y probablemente del metabolito activo O-desmetil-tramadol.

- Posible potenciación del efecto neuroexcitatorio de tramadol al interactuar con amtriptilina, antidepresivos tricíclicos, citalopram, clomipramina, doxepina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, furazolidona, IMAO, imipramina, inhibidores de la recaptación de serotonina, procarbazona, sertralina, tranilcipromina, trimipramina, rasagilina.
- Riesgo de neurotoxicidad al ser administrado concomitantemente con linezolid, moclobemida, nortriptilina, paroxetina.
- Hay posible aumento de las concentraciones de tramadol al entrar en contacto con dasatinib.
- Su metabolismo se ve aumento por parte de inductores de CYP3A4, mientras que por parte de sus inhibidores se ve disminuido.
- La administración concomitante de tramadol y oxicodona potencia la depresión sobre el SNC, riesgo de depresión respiratoria, hipotensión y sedación profunda.
- Junto a pinaverio bromuro aumenta la disminución de la motilidad intestinal.
- No se debe combinar con inhibidores de la monoamino oxidasa, como la iproniazida o selegilina debido a que puede presentarse el síndrome serotoninérgico (diarrea, taquicardia, sudoración, temblor, confusión e incluso coma). Lo mismo ocurre en el caso de combinar con sibutramina y dapoxetina.
- Se deben dejar transcurrir 15 días antes de iniciar la terapia con tramadol cuando se han usado inhibidores de la monoamino oxidasa no selectivos. Cuando se han usado inhibidores de la monoamino oxidasa selectivos, se debe esperar como mínimo 24 horas antes del tratamiento con tramadol.
- La buprenorfina, nalbufina, pentazocina (agonistas- antagonistas opioides o agonistas parciales) porque pueden disminuir el efecto analgésico por un efecto competitivo sobre los receptores, con riesgo de síndrome de abstinencia.
- Con cumarínicos se ha reportado un aumento del efecto anticoagulante.
- La asociación con otros antiinflamatorios no esteroides puede potenciar los efectos terapéuticos pero también los tóxicos.
- En caso de interacción de tramadol con vilazodona, existe un potencial aumento de los efectos adversos/tóxicos de uno o ambos fármacos.
- La carbamazepina reduce el efecto analgésico del tramadol al aumentar su metabolismo, además aumenta el riesgo de convulsión.
- La quinidina inhibe la enzima CYP2D6, encargada de metabolizar tramadol hacia M1, resultando en concentración de tramadol aumentada y de M1 reducida.
- Los anticolinérgicos y narcóticos analgésicos pueden contrarrestar el efecto de metoclorpromida sobre la motilidad gastrointestinal.

- Metoclopramida se debe administrar con precaución en pacientes con IMAO conociendo que puede haber un aumento en la liberación de catecolaminas en pacientes con hipertensión esencial.
- Un estudio en voluntarios sanos evaluó el efecto de la inducción enzimática con rifampicina 600 mg día durante cinco días sobre la farmacocinética y farmacodinamia de tramadol oral 100 mg e IV 50 mg. La rifampicina disminuye significativamente la exposición a tramadol y M1 en un aproximado de 43-59% tras ambas formas de administración, aumenta la eliminación de tramadol IV en un 67%, y disminuye la biodisponibilidad de tramadol oral de 66% a 49%.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: Administración y Posología:

La pauta de administración de Tramadol + Metoclopramida 50 mg/10 mg oral es una tableta cada 4-6 horas, según necesidad.

Se debe ingerir la tableta entera.

No se recomienda ingerir más de 8 tabletas en un mismo día, ni continuar el tratamiento por más de 12 semanas.

Grupo etario: Mujeres y hombres mayores de 14 años.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Historial Comercial: No Reporta

Solicitud: El interesado presenta respuesta al Auto No. 20181063859 a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora emitido con base en el concepto emitido en el Acta No. 04 de 2017 Numeral 3.1.4.5., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inclusión en Normas Farmacológicas
- Información para prescribir allegada mediante Acta No. 2017133784

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No.

04 de 2017 SEM, numeral 3.1.4.5., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia debido a que considera insuficientes los argumentos planteados por el interesado, puesto que se podrían incrementar innecesariamente los eventos adversos como la sedación con el uso de la asociación. Así mismo, la Sala considera que el médico prescriptor puede usar los principios activos por separado en la dosificación correspondiente cuando las condiciones clínicas de cada paciente en particular lo ameriten.

**3.1.4.3. IRBESARTÁN 300 mg / AMLODIPINO 5 mg /
HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg**

Expediente : 20133244
Radicado : 2017129542 / 20181065362
Fecha : 06/04/2018
Interesado : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada tableta contiene 300mg de Irbesartán + 5mg de Amlodipino + 12,5mg de Hidroclorotiazida

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión esencial cuando la monoterapia no ha sido suficiente para el control de las cifras tensionales.

Contraindicaciones: Debido a la presencia de Irbesartán, Amlodipino e Hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de estas sustancias activas o a cualquiera de sus excipientes. Hipersensibilidad a las dihidropiridinas, shock cardiogénico, estenosis aórtica clínicamente significativa, angina inestable (excluida angina de Prinzmetal), embarazo y lactancia, no usar en menores de 18 años, uso simultaneo con inhibidores de renina como aliskireno e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 mL/min), hipopotasemia refractaria, hipercalcemia, insuficiencia hepática grave.

Advertencias: No debe utilizarse con cualquier otro fármaco que actúe directamente en el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Si se comprueba la gestación, debe suspenderse de inmediato este producto. En el paciente con falla

hepática se puede prolongar la vida media del Amlodipino. Debe descartarse una estenosis de la arteria renal antes de iniciar antihipertensivos que bloqueen el sistema renina-angiotensinaaldosterona.

Precauciones y advertencias:

- Irbesartán

Morbilidad y Mortalidad Fetal/Neonatal: Los fármacos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar morbilidad, muerte fetal y neonatal cuando se administran a mujeres embarazadas. Varias decenas de casos han sido reportados en la literatura mundial en pacientes que estaban tomando inhibidores de la conversión de la angiotensina-enzima.

Hipotensión con depleción de volumen o sodio: Se puede presentar una reducción excesiva de la presión arterial (<0,1%) en pacientes con hipertensión no complicada. La iniciación del tratamiento antihipertensivo puede causar hipotensión sintomática en pacientes con depleción intravascular de volumen o sodio, por ejemplo, en pacientes tratados con diuréticos vigorosamente o en pacientes en diálisis.

- Amlodipino

En pacientes con enfermedad coronaria: En raras ocasiones, pacientes con enfermedad coronaria obstructiva grave han desarrollado una mayor frecuencia, duración y gravedad de la angina o infarto agudo de miocardio al iniciar la terapia de bloqueo de los canales de calcio o en el momento del aumento de la dosis. El mecanismo de este efecto no ha sido aclarado. Dado que la vasodilatación inducida por el Amlodipino es de inicio gradual, la hipotensión aguda rara vez se ha notificado después de la administración oral. No obstante, debe tenerse precaución, al igual que con cualquier otro vasodilatador periférico, cuando se administra Amlodipino, particularmente en pacientes con estenosis aórtica grave.

Uso en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva: Aunque Amlodipino no tiene efectos un gran efecto inotrópico negativo, y tiene estudios que han demostrado su seguridad en pacientes con falla cardíaca (clase funcional NYHA III y IV) en general, los bloqueadores de los canales de calcio deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Retirada del betabloqueador: El Amlodipino no es un bloqueador beta y por lo tanto no proporciona protección contra los peligros de la retirada abrupta de los betabloqueadores.

- Hidroclorotiazida

Fármacos antihipertensivos: Las tiazidas pueden aumentar o potenciar la acción de otros fármacos antihipertensivos.

Antecedente de asma: Las reacciones de sensibilidad pueden ocurrir en pacientes con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial.

Lupus eritematoso sistémico: Se ha informado de la posibilidad de exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico.

Reacciones adversas:

Irbesartán

Sistema	Frecuentes >10%	Infrecuentes 1-10%	Desconocidos o raros < 1%
Nervioso	mareos,	Cefalea	
Cardiovascular	Hiperkalemia	taquicardia	
Gastrointestinal		Náuseas/vómitos diarrea, dispepsia/pirosis	Ictericia
Reproductivo y mamaros		disfunción sexual	
Generales y afecciones en el sitio de administración	Fatiga, Infección de tracto respiratorio superior	dolor torácico Faringitis	Astenia, urticaria, angioedema, trombocitopenia,

Amlodipino

Sistema	Frecuentes >10%	Infrecuentes 1-10%	Muy raros <1%
Sangre y el sistema linfático			Trombocitopenia
Nervioso		Mareo, cefalea, hipoestesia, parestesia, temblor, pervisión del sentido del gusto, síncope	Neuropatía periférica, Trastorno extrapiramidal
Cardiovascular		Palpitaciones, rubor hipotensión, Edema pulmonar	infarto de miocardio, arritmia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular, vasculitis

Gastrointestinal		Náuseas, dolor abdominal dispepsia, vómitos, alteración de los hábitos intestinales, sequedad de boca	pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival
Generales y afecciones en el sitio de administración	Fatiga, edema maleolar	dolor torácico, astenia, malestar, dolor, disfunción sexual, prurito, debilidad muscular, rash	

Hidroclorotiazida

Sistema	Frecuentes >10%	Infrecuentes 1-10%	Desconocida o raros <1%
Sistema Cardiovascular			Hipotensión incluyendo hipotensión ortostática (puede ser agravada por alcohol, barbitúricos, narcóticos o Antihipertensivos)
Sistema Digestivo			Pancreatitis, ictericia (ictericia colestásica intrahepática), diarrea, vómitos, sialadenitis, cólicos, estreñimiento, irritación gástrica, náuseas, anorexia.
Sistema Hematológico			Anemia aplásica, agranulocitosis, leucopenia, anemia hemolítica, trombocitopenia.
Generales:			Hipersensibilidad: Reacciones anafilácticas, angitis necrotizante (vasculitis y vasculitis cutánea), dificultad respiratoria incluyendo neumonitis y edema pulmonar, fotosensibilidad, fiebre, urticaria, debilidad, sarpullido, púrpura, disfunción sexual

Sistema Metabólico	Anorexia, hiperglucemia e intolerancia a los carbohidratos, asintomática, desequilibrio (hiponatremia, alcalosis hipercalcemia e hipopotasemia), aumento del colesterol y triglicéridos	glucosuria, hiperuricemia, hipocalemia, electrolítico (hipocloremia, metabólica, e aumento del	Desequilibrio hiperglucemia, hiperuricemia.	electrolítico, glucosuria,
Sistema Nervioso			Vértigo, mareos, dolor de cabeza, tinnitus	parestesias, inquietud,
Piel			Eritema multiforme incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa incluyendo necrólisis epidérmica tóxica, alopecia.	
Sistema Renal			Insuficiencia renal, nefritis intersticial.	disfunción renal,

Interacciones:

Irbesartán/Amlodipino/Hidroclorotiazida no debe usarse en conjunto con Aliskireno, inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina, litio, diltiazem, carbamazepina.

Digoxina, warfarina

No se han encontrado interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas significativas en los estudios de interacción con digoxina y warfarina e Irbesartán.

Agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que incluyen inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2

La coadministración de AINEs, incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2, con antagonistas de los receptores de la angiotensina II incluido el Irbesartán puede provocar un deterioro de la función renal en pacientes adultos mayores, pacientes con trastornos del volumen (incluidos los que reciben tratamiento con diuréticos) o con función renal comprometida, incluyendo posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos suelen ser reversibles. Se debe monitorear periódicamente la función renal en pacientes que reciben tratamiento con Irbesartán, hidroclorotiazida y AINEs.

Ciclosporina, teofilina y ergotamina

Amlodipino puede inhibir el metabolismo, dependiente del citocromo P-450, de la ciclosporina, teofilina y ergotamina. Sin embargo, datos procedentes de estudios clínicos indican que el Amlodipino no modifica los principales parámetros farmacocinéticos de la ciclosporina. Dado que no existen estudios in vitro e in vivo sobre la posible interacción de la teofilina y la ergotamina con Amlodipino, se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de estos productos cuando se administre Amlodipino concomitantemente con alguno de ellos.

Rifampina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital (o primidona), fenitoína

La rifampina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital (o primidona), fenitoína pueden inducir el metabolismo de los antagonistas del calcio dependientes de la isoenzima CYP3A4, reduciendo la biodisponibilidad de Amlodipino. Puede ser necesario aumentar las dosis de Amlodipino en los pacientes tratados con estos fármacos.

Pomelo o Toronja

La ingestión de pomelo (o de zumo de pomelo) puede aumentar la absorción de la felodipina (un fármaco parecido a Amlodipino) y aumentar los efectos secundarios en los pacientes hipertensos. En voluntarios normales, la administración de zumo de pomelo aumentó las concentraciones plasmáticas máximas y la AUC de Amlodipino, pero no se observaron efectos sobre la presión arterial. Hasta que no se disponga de más información, se recomienda NO consumir el zumo de pomelo al mismo tiempo que un antagonista del calcio de la familia de las dihidropiridinas.

Alcohol, barbitúricos o narcóticos

Hidroclorotiazida puede aumentar la posibilidad de hipotensión ortostática con su uso simultáneo con narcóticos y alcohol.

Medicamentos antidiabéticos (agentes orales e insulina)

Puede ser necesario ajustar la dosis del fármaco antidiabético oral y/o insulina en pacientes que requieran uso de hidroclorotiazida.

Colestiramina y Colestipol Resinas

La absorción de Hidroclorotiazida se ve afectada en presencia de resinas de intercambio aniónico. Las dosis únicas de colestiramina o resinas de colestipol se unen a la Hidroclorotiazida y reducen su absorción del tracto gastrointestinal hasta en un 85% y 43%, respectivamente. Se recomienda dar en horarios separados por al menos dos horas.

Corticosteroides, ACTH

Con el uso de hidroclorotiazida se puede presentar disminución electrolítica intensificada, especialmente hipopotasemia.

Relajantes musculares esqueléticos, no depolarizantes (por ejemplo, tubocurarina)
Posible aumento de la sensibilidad al relajante muscular en presencia de hidroclorotiazida.

Litio

Generalmente no se debe administrar con diuréticos tiazídicos. Los agentes diuréticos reducen la depuración renal de litio y añaden un alto riesgo de toxicidad por litio.

Interacciones con pruebas de laboratorio

Las tiazidas deben interrumpirse antes de realizar las pruebas para la función paratiroidea.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis inicial habitual es una Tableta de Irbesartán 300mg/ Amlodipino 5 mg/ Hidroclorotiazida 12,5 mg una vez al día. Las combinaciones a dosis fijas deben utilizarse cuando la monoterapia no logra la reducción esperada de las cifras tensionales.

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. 2018003042 emitido mediante Acta No. 07 de 2017, numeral 3.1.4.2 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica de la Nueva Asociación para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y analizada la respuesta al concepto del Acta No. 07 de 2017 SEM, numeral 3.1.4.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia únicamente con la siguiente información:

Composición: Cada Tableta contiene 300mg de Irbesartán + 5mg de Amlodipino + 12,5mg de Hidroclorotiazida

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Manejo de la hipertensión arterial que ha logrado controlarse con la combinación independiente de los fármacos del producto propuesto.

Contraindicaciones: Debido a la presencia de Irbesartán, Amlodipino e Hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de estas sustancias activas o a cualquiera de sus excipientes. Hipersensibilidad a las dihidropiridinas, shock cardiogénico, estenosis aórtica clínicamente significativa, angina inestable (excluida angina de Prinzmetal), embarazo y lactancia, no usar en menores de 18 años, uso simultaneo con inhibidores de renina como aliskireno e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 mL/min), hipopotasemia refractaria, hipercalcemia, insuficiencia hepática grave.

Advertencias: No debe utilizarse con cualquier otro fármaco que actúe directamente en el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Si se comprueba la gestación, debe suspenderse de inmediato este producto. En el paciente con falla hepática se puede prolongar la vida media del Amlodipino. Debe descartarse una estenosis de la arteria renal antes de iniciar antihipertensivos que bloqueen el sistema renina-angiotensinaaldosterona.

Precauciones y advertencias:

- Irbesartán

Morbilidad y Mortalidad Fetal/Neonatal: Los fármacos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar morbilidad, muerte fetal y neonatal cuando se administran a mujeres embarazadas. Varias decenas de casos han sido reportados en la literatura mundial en pacientes que estaban tomando inhibidores de la conversión de la angiotensina-enzima.

Hipotensión con depleción de volumen o sodio: Se puede presentar una reducción excesiva de la presión arterial (<0,1%) en pacientes con hipertensión no complicada. La iniciación del tratamiento antihipertensivo puede causar hipotensión sintomática en pacientes con depleción

intravascular de volumen o sodio, por ejemplo, en pacientes tratados con diuréticos vigorosamente o en pacientes en diálisis.

• **Amlodipino**

En pacientes con enfermedad coronaria: En raras ocasiones, pacientes con enfermedad coronaria obstructiva grave han desarrollado una mayor frecuencia, duración y gravedad de la angina o infarto agudo de miocardio al iniciar la terapia de bloqueo de los canales de calcio o en el momento del aumento de la dosis. El mecanismo de este efecto no ha sido aclarado. Dado que la vasodilatación inducida por el Amlodipino es de inicio gradual, la hipotensión aguda rara vez se ha notificado después de la administración oral. No obstante, debe tenerse precaución, al igual que con cualquier otro vasodilatador periférico, cuando se administra Amlodipino, particularmente en pacientes con estenosis aórtica grave.

Uso en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva: Aunque Amlodipino no tiene efectos un gran efecto inotrópico negativo, y tiene estudios que han demostrado su seguridad en pacientes con falla cardiaca (clase funcional NYHA III y IV) en general, los bloqueadores de los canales de calcio deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Retirada del betabloqueador: El Amlodipino no es un bloqueador beta y por lo tanto no proporciona protección contra los peligros de la retirada abrupta de los betabloqueadores.

• **Hidroclorotiazida**

Fármacos antihipertensivos: Las tiazidas pueden aumentar o potenciar la acción de otros fármacos antihipertensivos.

Antecedente de asma: Las reacciones de sensibilidad pueden ocurrir en pacientes con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial.

Lupus eritematoso sistémico: Se ha informado de la posibilidad de exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico.

Reacciones adversas:

Irbesartán

Sistema	Frecuentes >10%	Infrecuentes 1-10%	Desconocidos o raros < 1%
Nervioso	mareos,	Cefalea	
Cardiovascular	Hiperkalemia	taquicardia	
Gastrointestinal		Náuseas/vómitos diarrea, dispepsia/pirosis	Ictericia

Reproductivo y mamaros		disfunción sexual	
Generales y afecciones en el sitio de administración	Fatiga, Infección de tracto respiratorio superior	dolor torácico Faringitis	Astenia, urticaria, angioedema, trombocitopenia,

Amlodipino

Sistema	Frecuentes >10%	Infrecuentes 1-10%	Muy raros <1%
Sangre y el sistema linfático			Trombocitopenia
Nervioso		Mareo, cefalea, hipoestesia, parestesia, temblor, perversión del sentido del gusto, síncope	Neuropatía periférica, Trastorno extrapiramidal
Cardiovascular		Palpitaciones, hipotensión, pulmonar	infarto de miocardio, arritmia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular, vasculitis
Gastrointestinal		Náuseas, dolor abdominal dispepsia, vómitos, alteración de los hábitos intestinales, sequedad de boca	pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival
Generales y afecciones en el sitio de administración	Fatiga, edema maleolar	dolor torácico, astenia, malestar, dolor, disfunción sexual, prurito, debilidad muscular, rash	

Hidroclorotiazida

Sistema	Frecuentes >10%	Infrecuentes 1-10%	Desconocida o raros <1%
Sistema Cardiovascular			Hipotensión incluyendo hipotensión ortostática (puede ser agravada por alcohol, barbitúricos, narcóticos)

			Antihipertensivos)
Sistema Digestivo			Pancreatitis, ictericia colestásica (ictericia intrahepática), diarrea, vómitos, sialadenitis, cólicos, estreñimiento, irritación gástrica, náuseas, anorexia.
Sistema Hematológico			Anemia aplásica, agranulocitosis, leucopenia, anemia hemolítica, trombocitopenia.
Generales:			Hipersensibilidad: Reacciones anafilácticas, angitis necrotizante (vasculitis y vasculitis cutánea), dificultad respiratoria incluyendo neumonitis y edema pulmonar, fotosensibilidad, fiebre, urticaria, debilidad, sarpullido, púrpura, disfunción sexual
Sistema Metabólico		Anorexia, glucosuria, hiperglucemia e intolerancia a los carbohidratos, hiperuricemia asintomática, hipocalemia, desequilibrio electrolítico (hiponatremia, hipocloremia, alcalosis metabólica, hipercalcemia e hipopotasemia), aumento del colesterol y triglicéridos	Desequilibrio electrolítico, hiperglucemia, glucosuria, hiperuricemia.
Sistema Nervioso			Vértigo, parestesias, mareos, dolor de cabeza, inquietud, tinnitus
Piel			Eritema multiforme incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa incluyendo

			necrólisis epidérmica tóxica, alopecia.
Sistema Renal			Insuficiencia renal, disfunción renal, nefritis intersticial.

Interacciones:

Irbesartán/Amlodipino/Hidroclorotiazida no debe usarse en conjunto con Aliskireno, inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina, litio, diltiazem, carbamazepina.

Digoxina, warfarina

No se han encontrado interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas significativas en los estudios de interacción con digoxina y warfarina e Irbesartán.

Agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que incluyen inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2

La coadministración de AINEs, incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2, con antagonistas de los receptores de la angiotensina II incluido el Irbesartán puede provocar un deterioro de la función renal en pacientes adultos mayores, pacientes con trastornos del volumen (incluidos los que reciben tratamiento con diuréticos) o con función renal comprometida, incluyendo posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos suelen ser reversibles. Se debe monitorear periódicamente la función renal en pacientes que reciben tratamiento con Irbesartán, hidroclorotiazida y AINEs.

Ciclosporina, teofilina y ergotamina

Amlodipino puede inhibir el metabolismo, dependiente del citocromo P-450, de la ciclosporina, teofilina y ergotamina. Sin embargo, datos procedentes de estudios clínicos indican que el Amlodipino no modifica los principales parámetros farmacocinéticos de la ciclosporina. Dado que no existen estudios in vitro e in vivo sobre la posible interacción de la teofilina y la ergotamina con Amlodipino, se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de estos productos cuando se administre Amlodipino concomitantemente con alguno de ellos.

Rifampina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital (o primidona), fenitoína

La rifampina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital (o primidona), fenitoína pueden inducir el metabolismo de los antagonistas del calcio dependientes de la isoenzima CYP3A4, reduciendo la biodisponibilidad de Amlodipino. Puede ser necesario aumentar las dosis de Amlodipino en los pacientes tratados con estos fármacos.

Pomelo o Toronja

La ingestión de pomelo (o de zumo de pomelo) puede aumentar la absorción de la felodipina (un fármaco parecido a Amlodipino) y aumentar los efectos secundarios en los pacientes hipertensos. En voluntarios normales, la administración de zumo de pomelo aumentó las concentraciones plasmáticas máximas y la AUC de Amlodipino, pero no se observaron efectos sobre la presión arterial. Hasta que no se disponga de más información, se recomienda NO consumir el zumo de pomelo al mismo tiempo que un antagonista del calcio de la familia de las dihidropiridinas.

Alcohol, barbitúricos o narcóticos

Hidroclorotiazida puede aumentar la posibilidad de hipotensión ortostática con su uso simultáneo con narcóticos y alcohol.

Medicamentos antidiabéticos (agentes orales e insulina)

Puede ser necesario ajustar la dosis del fármaco antidiabético oral y/o insulina en pacientes que requieran uso de hidroclorotiazida.

Colestiramina y Colestipol Resinas

La absorción de Hidroclorotiazida se ve afectada en presencia de resinas de intercambio aniónico. Las dosis únicas de colestiramina o resinas de colestipol se unen a la Hidroclorotiazida y reducen su absorción del tracto gastrointestinal hasta en un 85% y 43%, respectivamente. Se recomienda dar en horarios separados por al menos dos horas.

Corticosteroides, ACTH

Con el uso de hidroclorotiazida se puede presentar disminución electrolítica intensificada, especialmente hipopotasemia.

Relajantes musculares esqueléticos, no depolarizantes (por ejemplo, tubocurarina)

Posible aumento de la sensibilidad al relajante muscular en presencia de hidroclorotiazida.

Litio

Generalmente no se debe administrar con diuréticos tiazídicos. Los agentes diuréticos reducen la depuración renal de litio y añaden un alto riesgo de toxicidad por litio.

Interacciones con pruebas de laboratorio

Las tiazidas deben interrumpirse antes de realizar las pruebas para la función paratiroidea.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis inicial habitual es una Tableta de Irbesartán 300mg/ Amlodipino 5 mg/ Hidroclorotiazida 12,5 mg una vez al día. Las combinaciones a dosis fijas deben utilizarse cuando la monoterapia no logra la reducción esperada de las cifras tensionales.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 7.3.0.0.N30

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 N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.4.4. BEVESPI®AEROSPHERE®

Expediente : 20143824
Radicado : 20181076471
Fecha : 19/04/2018
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S.

Composición: Cada dosis contiene 9.0 microgramos de bromuro de glicopirronio, equivalentes a 7.2 microgramos de glicopirronio y 5.0 microgramos de formoterol fumarato dihidrato equivalentes a 4.8 microgramos de formoterol fumarato.

Forma farmacéutica: Suspensión para inhalación.

Indicaciones:

Bevespi®Aerosphere® está indicado como un tratamiento broncodilatador de mantenimiento para manejar los síntomas en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

No usarse para tratar el asma ni para el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo.

En caso de presentarse broncoespasmo paradójico, se debe suspender el tratamiento y considerar otros tratamientos.

Pueden observarse efectos metabólicos de hiperglucemia e hipopotasemia con altas dosis de agonistas β 2-adrenergicos. La hipopotasemia suele ser transitoria y no se requieren suplementos. En pacientes con EPOC severa, la hipopotasemia puede ser potenciada por hipoxia y tratamientos concomitantes.

Usar en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 mL/min) solamente si el beneficio esperado sobrepasa el riesgo potencial.

Puede esperarse un aumento en la exposición de formoterol en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Usar con precaución en pacientes con tirotoxicosis, desórdenes cardiovasculares severos tales como enfermedad cardíaca isquémica, taquiarritmias o insuficiencia cardíaca severa, intervalo QTc prolongado, con hiperplasia prostática sintomática, retención urinaria o glaucoma de ángulo estrecho.

Reacciones adversas:

Efectos indeseables

Resumen del perfil de seguridad

Debido a que Bevespi® Aerosphere® contiene glicopirronio y formoterol, con el uso de Bevespi® Aerosphere® pueden esperarse el tipo y severidad de las reacciones adversas asociadas con cada uno de estos componentes.

La evaluación de seguridad del programa pivotal para Bevespi® Aerosphere® incluyó 5,450 sujetos con EPOC en tres estudios de función pulmonar con duración de 24 semanas, y un estudio de seguridad con extensión a largo plazo con duración de 28 semanas. En los estudios pivotaes un total de 1,588 sujetos recibió por lo menos 1 dosis de Bevespi® Aerosphere®.

Resumen tabulado de reacciones adversas

La frecuencia de las reacciones adversas se define usando la siguiente terminología: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raro ($< 1/10,000$) y desconocido (no puede ser estimado a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 Reacciones adversas al medicamento por frecuencia y clasificación por órganos y sistemas (COS)

Frecuencia	COS	Término MedDRA
Común $\geq 1\%$ a $< 10\%$	Trastornos psiquiátricos	Ansiedad
	Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza Mareo
	Trastornos gastrointestinales	Boca seca Náusea
	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en el pecho
	Poco común $\geq 0.1\%$ a	

<1%		
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperglucemia
	Trastornos psiquiátricos	Agitación, intranquilidad, insomnio.
	Trastornos cardiacos	Taquicardia, palpitaciones, arritmias cardiacas (fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y extrasístoles)
	Trastornos del sistema nervioso	Temblor
	Trastornos del sistema inmune Trastornos renales y urinarios	Hipersensibilidad Retención urinaria

Poblaciones de pacientes especiales

Edad, género, raza / etnicidad y peso

Con base en datos recopilados de un total de 311 sujetos con EPOC se realizó un análisis farmacocinético de glicopirronio en población. La mejor descripción de la farmacocinética de glicopirronio se realizó por medio de un modelo de disposición de dos compartimientos con absorción de primer orden y eliminación lineal. La eliminación típica de glicopirronio (CL/F) fue de 124 L/h.

Con base en datos recopilados de un total de 437 sujetos con EPOC se realizó un análisis farmacocinético de formoterol en población. La mejor descripción de la farmacocinética de glicopirronio se realizó por medio de un modelo de disposición de dos compartimientos con una tasa constante de absorción de primer orden y eliminación lineal. La eliminación típica de formoterol (CL/F) fue de 99 L/h.

Con base en el efecto de edad, género, y peso sobre los parámetros farmacocinéticos de glicopirronio y formoterol no son necesarios ajustes en la dosis.

No hubo diferencias importantes en la exposición sistémica total (AUC) para ambos compuestos entre sujetos japoneses y occidentales. Los datos farmacocinéticos disponibles para comparar la exposición en otras etnicidades o razas son insuficientes.

Pacientes adultos mayores

Con base en los datos disponibles, no es necesario realizar ajustes en la dosis de BEVESPI® AEROSPHERE® en pacientes adultos mayores.

Los estudios confirmatorios de BEVESPI® AEROSPHERE® para EPOC incluyeron 1,680 sujetos de 65 años de edad y mayores y de estos, 290 sujetos tenían 75 años de edad y más. Entre estos sujetos y sujetos más jóvenes no se observaron diferencias generales sobre la seguridad y efectividad.

Insuficiencia renal

No se han conducido estudios que evalúen el efecto de insuficiencia renal sobre la farmacocinética de glicopirronio y formoterol. En un análisis farmacocinético en población se evaluó el efecto de la insuficiencia renal sobre la exposición a glicopirronio y formoterol hasta por 12 semanas. La tasa estimada de filtración glomerular (eGFR por sus siglas en inglés) varió de 30 a 196 mL/min lo cual representa un rango de insuficiencia renal de moderada a ausente. La exposición sistémica (ABC₀₋₁₂) en sujetos con EPOC con insuficiencia renal moderada-severa (eGFR de 30-45 mL/min) es aproximadamente 30% más alta para glicopirronio en comparación con sujetos con EPOC con función renal normal (eGFR de 90 mL/min). Los sujetos con EPOC y peso corporal bajo, y función renal con alteración moderada-severa, pueden tener una duplicación aproximada de la exposición sistémica al glicopirronio. Se encontró que la función renal no afecta la exposición a formoterol.

Insuficiencia hepática

No se han conducido estudios farmacocinéticos con BEVESPI® AEROSPHERE® en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, debido a que el formoterol es eliminado principalmente por medio de metabolismo hepático, puede esperarse un aumento en la exposición en pacientes con insuficiencia hepática severa. La principal vía de eliminación de glicopirronio de la circulación es por medio de excreción renal por consiguiente no se espera que la insuficiencia hepática genere una exposición sistémica insegura.

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacción con medicamentos y Bevespi® Aerosphere®.

Medicamentos para EPOC

No se ha estudiado la coadministración de Bevespi® Aerosphere® con otros medicamentos que contienen anticolinérgicos y/o agonistas β -2 adrenérgicos de acción prolongada y no se recomienda dicha coadministración.

Interacciones Metabólicas

El formoterol en concentraciones terapéuticamente adecuadas no inhibe las enzimas CYP450. El glicopirronio en concentraciones terapéuticamente adecuadas no inhibe ni induce las enzimas CYP450.

Hipopotasemia inducida por medicamento

Con el uso de medicamentos concomitantes puede potencializarse una posible hipopotasemia inicial, esto incluyendo diuréticos ahorradores de potasio.

Bloqueadores β -adrenérgicos

Los bloqueadores β -adrenérgicos (incluyendo gotas para los ojos) pueden debilitar o inhibir el efecto del formoterol.

Otras interacciones farmacodinámicas

Bevespi® Aerosphere® debe administrarse con cuidado a pacientes que están siendo tratados con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc.

Vía de administración: Inhalación oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y método de administración

BEVESPI® AEROSPHERE® debe administrarse en dos inhalaciones tomadas dos veces al día, por la mañana y por la tarde, solamente debe administrarse por vía inhalación oral. Debe advertirse a los pacientes no tomar más de dos inhalaciones dos veces al día.

Dosis omitida

Si se omite una dosis, ésta debe tomarse lo más pronto posible y la siguiente dosis debe tomarse en el momento en que usualmente se toma. No debe tomarse una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

Poblaciones de pacientes especiales

Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia Hepática

No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes adultos mayores

No es necesario ajustar la dosis para pacientes adultos mayores.

Niños y adolescentes

No hay uso relevante de Bevespi® Aerosphere® en niños y adolescentes (menores de 18 años de edad) en la indicación de EPOC.

Método de administración

Para inhalación.

Para instrucciones detalladas consultar el folleto para pacientes. Los pacientes deben ser instruidos sobre cómo administrar el producto correctamente y se les debe solicitar que lean con detenimiento las instrucciones de uso.

El inhalador puede ser usado con el dispositivo Aerochamber Plus®. Esto puede ser útil para los pacientes que presentan dificultad para sincronizar la respiración con el funcionamiento del inhalador

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inserto para paciente Fuente: Doc ID-003819636 Versión 1.0 Basado en: CPIL marzo 2018
- Información para prescribir Clave 1-2018, Fecha de Preparación de la versión: Abril del 2018

- Inserto profesional Fuente Doc ID-003819613 Versión 1.0 Basado en:
basado en: CDS 15 March 2018 (Doc ID-003371512 Versión 3.0)

CONCEPTO: Revisada la documentación, 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 dosis contiene 9.0 microgramos de bromuro de glicopirronio, equivalentes a 7.2 microgramos de glicopirronio y 5.0 microgramos de formoterol fumarato dihidrato equivalentes a 4.8 microgramos de formoterol fumarato.

Forma farmacéutica: Suspensión para inhalación.

Indicaciones:

Bevespi®Aerosphere® está indicado como un tratamiento broncodilatador de mantenimiento para manejar los síntomas en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) cuando no se ha controlado con los principios activos por separado.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

No usarse para tratar el asma ni para el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo.

En caso de presentarse broncoespasmo paradójico, se debe suspender el tratamiento y considerar otros tratamientos.

Pueden observarse efectos metabólicos de hiperglucemia e hipopotasemia con altas dosis de agonistas β 2-adrenergicos. La hipopotasemia suele ser transitoria y no se requieren suplementos. En pacientes con EPOC severa, la hipopotasemia puede ser potenciada por hipoxia y tratamientos concomitantes.

Usar en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 mL/min) solamente si el beneficio esperado sobrepasa el riesgo potencial. Puede esperarse un aumento en la exposición de formoterol en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Usar con precaución en pacientes con tirotoxicosis, desórdenes cardiovasculares severos tales como enfermedad cardíaca isquémica, taquiarritmias o insuficiencia cardíaca severa, intervalo QTc prolongado, con hiperplasia prostática sintomática, retención urinaria o glaucoma de ángulo estrecho.

Reacciones adversas:

Efectos indeseables

Resumen del perfil de seguridad

Debido a que Bevespi® Aerosphere® contiene glicopirronio y formoterol, con el uso de Bevespi® Aerosphere® pueden esperarse el tipo y severidad de las reacciones adversas asociadas con cada uno de estos componentes.

La evaluación de seguridad del programa pivotal para Bevespi® Aerosphere® incluyó 5,450 sujetos con EPOC en tres estudios de función pulmonar con duración de 24 semanas, y un estudio de seguridad con extensión a largo plazo con duración de 28 semanas. En los estudios pivotaes un total de 1,588 sujetos recibió por lo menos 1 dosis de Bevespi® Aerosphere®.

Resumen tabulado de reacciones adversas

La frecuencia de las reacciones adversas se define usando la siguiente terminología: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raro ($< 1/10,000$) y desconocido (no puede ser estimado a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 Reacciones adversas al medicamento por frecuencia y clasificación por órganos y sistemas (COS)

Frecuencia	COS	Término MedDRA
Común $\geq 1\%$ $< 10\%$	a	

	Trastornos psiquiátricos	Ansiedad
	Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza Mareo
	Trastornos gastrointestinales	Boca seca Náusea
	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en el pecho
Poco común ≥0.1% a <1%		
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiper glucemia
	Trastornos psiquiátricos	Agitación, intranquilidad, insomnio.
	Trastornos cardiacos	Taquicardia, palpitaciones, arritmias cardiacas (fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y extrasístoles)
	Trastornos del sistema nervioso	Temblor
	Trastornos del sistema inmune Trastornos renales y urinarios	Hipersensibilidad Retención urinaria

Poblaciones de pacientes especiales

Edad, género, raza / etnicidad y peso

Con base en datos recopilados de un total de 311 sujetos con EPOC se realizó un análisis farmacocinético de glicopirronio en población. La mejor descripción de la farmacocinética de glicopirronio se realizó por medio de un modelo de disposición de dos compartimientos con absorción de primer orden y eliminación lineal. La eliminación típica de glicopirronio (CL/F) fue de 124 L/h.

Con base en datos recopilados de un total de 437 sujetos con EPOC se realizó un análisis farmacocinético de formoterol en población. La mejor descripción de la farmacocinética de glicopirronio se realizó por medio de un modelo de disposición de dos compartimientos con una tasa constante de absorción de primer orden y eliminación lineal. La eliminación típica de formoterol (CL/F) fue de 99 L/h.

Con base en el efecto de edad, género, y peso sobre los parámetros farmacocinéticos de glicopirronio y formoterol no son necesarios ajustes en la dosis.

No hubo diferencias importantes en la exposición sistémica total (AUC) para ambos compuestos entre sujetos japoneses y occidentales. Los datos farmacocinéticos disponibles para comparar la exposición en otras etnicidades o razas son insuficientes.

Pacientes adultos mayores

Con base en los datos disponibles, no es necesario realizar ajustes en la dosis de BEVESPI® AEROSPHERE® en pacientes adultos mayores.

Los estudios confirmatorios de BEVESPI® AEROSPHERE® para EPOC incluyeron 1,680 sujetos de 65 años de edad y mayores y de estos, 290 sujetos tenían 75 años de edad y más. Entre estos sujetos y sujetos más jóvenes no se observaron diferencias generales sobre la seguridad y efectividad.

Insuficiencia renal

No se han conducido estudios que evalúen el efecto de insuficiencia renal sobre la farmacocinética de glicopirronio y formoterol. En un análisis farmacocinético en población se evaluó el efecto de la insuficiencia renal sobre la exposición a glicopirronio y formoterol hasta por 12 semanas. La tasa estimada de filtración glomerular (eGFR por sus siglas en inglés) varió

de 30 a 196 mL/min lo cual representa un rango de insuficiencia renal de moderada a ausente. La exposición sistémica (ABC₀₋₁₂) en sujetos con EPOC con insuficiencia renal moderada-severa (eGFR de 30-45 mL/min) es aproximadamente 30% más alta para glicopirronio en comparación con sujetos con EPOC con función renal normal (eGFR de 90 mL/min). Los sujetos con EPOC y peso corporal bajo, y función renal con alteración moderada-severa, pueden tener una duplicación aproximada de la exposición sistémica al glicopirronio. Se encontró que la función renal no afecta la exposición a formoterol.

Insuficiencia hepática

No se han conducido estudios farmacocinéticos con BEVESPI® AEROSPHERE® en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, debido a que el formoterol es eliminado principalmente por medio de metabolismo hepático, puede esperarse un aumento en la exposición en pacientes con insuficiencia hepática severa. La principal vía de eliminación de glicopirronio de la circulación es por medio de excreción renal por consiguiente no se espera que la insuficiencia hepática genere una exposición sistémica insegura.

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacción con medicamentos y Bevespi® Aerosphere®.

Medicamentos para EPOC

No se ha estudiado la coadministración de Bevespi® Aerosphere® con otros medicamentos que contienen anticolinérgicos y/o agonistas β -2 adrenérgicos de acción prolongada y no se recomienda dicha coadministración.

Interacciones Metabólicas

El formoterol en concentraciones terapéuticamente adecuadas no inhibe las enzimas CYP450. El glicopirronio en concentraciones terapéuticamente adecuadas no inhibe ni induce las enzimas CYP450.

Hipotasemia inducida por medicamento

Con el uso de medicamentos concomitantes puede potencializarse una posible hipotasemia inicial, esto incluyendo diuréticos ahorradores de potasio.

Bloqueadores β -adrenérgicos

Los bloqueadores β -adrenérgicos (incluyendo gotas para los ojos) pueden debilitar o inhibir el efecto del formoterol.

Otras interacciones farmacodinámicas

Bevespi® Aerosphere® debe administrarse con cuidado a pacientes que están siendo tratados con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc.

Vía de administración: Inhalación oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y método de administración

BEVESPI® AEROSPHERE® debe administrarse en dos inhalaciones tomadas dos veces al día, por la mañana y por la tarde, solamente debe administrarse por vía inhalación oral. Debe advertirse a los pacientes no tomar más de dos inhalaciones dos veces al día.

Dosis omitida

Si se omite una dosis, ésta debe tomarse lo más pronto posible y la siguiente dosis debe tomarse en el momento en que usualmente se toma. No debe tomarse una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

Poblaciones de pacientes especiales

Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia Hepática

No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes adultos mayores

No es necesario ajustar la dosis para pacientes adultos mayores.

Niños y adolescentes

No hay uso relevante de Bevespi® Aerosphere® en niños y adolescentes (menores de 18 años de edad) en la indicación de EPOC.

Método de administración

Para inhalación.

Para instrucciones detalladas consultar el folleto para pacientes. Los pacientes deben ser instruidos sobre cómo administrar el producto correctamente y se les debe solicitar que lean con detenimiento las instrucciones de uso.

El inhalador puede ser usado con el dispositivo Aerochamber Plus®. Esto puede ser útil para los pacientes que presentan dificultad para sincronizar la respiración con el funcionamiento del inhalador

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 16.2.0.0.N70

Adicionalmente, la Sala considera que los insertos y la información para prescribir debe ajustarse 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 N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.5 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1 PAINLESS DOLOR

Expediente : 20134161

Radicado : 2017138143/2018106863

Fecha : 04/04/2018

Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición:

- Cada sachet contiene 50 mg de ibuprofeno.
- Cada sachet contiene 100 mg de ibuprofeno.
- Cada sachet contiene 150 mg de ibuprofeno.
- Cada sachet contiene 200 mg de ibuprofeno.

- Cada sachet contiene 300 mg de ibuprofeno.

Forma farmacéutica: Granulado oral

Indicaciones: Analgésico, antiinflamatorio: el ibuprofeno está indicado para el manejo del dolor leve a moderado. Antipirético

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ibuprofeno o alguno de los constituyentes de la formulación. Antecedentes de cirugía de revascularización coronaria reciente (10 a 14 días post-revascularización).

Precauciones y advertencias:

Eventos trombóticos en pacientes con enfermedad cardiovascular (CV): El aumento relativo de eventos trombóticos graves conferido por el uso de AINEs parece ser similar en aquellos pacientes con y sin enfermedad CV conocida o factores de riesgo para enfermedad CV. Sin embargo, los pacientes con enfermedad CV conocida o factores de riesgo, tienen una mayor incidencia absoluta de eventos trombóticos, debido a su mayor tasa basal. Algunos estudios observacionales encontraron que este aumento del riesgo de eventos trombóticos CV graves se inició tempranamente en las primeras semanas de tratamiento y se ha observado de manera más consistente con dosis altas de ibuprofeno.

Alergias: No deben tomar el ibuprofeno los pacientes con antecedentes de asma, urticaria, o reacciones de tipo alérgico después de tomar aspirina u otros AINEs. En estos pacientes se han reportado reacciones de tipo anafiláctico severo, raramente fatales.

Gastrointestinales: El uso de AINEs aumenta el riesgo de úlcera, sangrado y perforación gastrointestinales grave.

Renales: La administración a largo plazo de AINEs ha resultado en necrosis papilar renal y otras lesiones renales. No se recomienda el uso de AINEs en pacientes con disfunción renal avanzada.

Embarazo: el ibuprofeno es categoría C.

Por lo anterior se sugiere No exceder la dosis recomendada y no tomar por periodos prolongados el ibuprofeno. Ver guía de dosificación.

Reacciones Adversas:

Son poco frecuentes. Se han reportado anafilaxia, reacciones de hipersensibilidad en piel, exantemas, edema angioneurótico, Stevens-Johnson; nefropatía; espasmo bronquial en personas con antecedentes de hipersensibilidad a otros AINEs

Interacciones:

Se debe tener precaución con la administración concomitante de ibuprofeno con antihipertensivos, especialmente del grupo de los IECAs, ARA II, y Diuréticos. Igualmente, Litio; Metrotexato; warfarina y antagonistas H2.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Guía de dosificación para 24 horas:

La dosis máxima total diaria recomendada no debe superar los 40 mg/kg/día, la cual debe ser dividida en tomas de 5 a 10 mg/kg de peso/dosis, cada 6 a 8 horas.

- En niños: 10 a 15 mg/kg por vía oral, cada 6 horas según sea necesario para no exceder 5 dosis en 24 horas.
- Según el peso y edad:
 - Niños de 2 a 3 años: 1 sachet de 100 mg por vía oral cada 6 horas. No exceder 4 dosis en 24 horas.
 - Niños de 4 a 5 años: 1 sachet de 150 mg por vía oral cada 6 horas. No exceder 4 dosis en 24 horas.
 - Niños de 6 a 8 años: 1 sachet de 200 mg por vía oral cada 6 horas. No exceder 4 dosis en 24 horas.
 - Niños de 9 a 10 años: 1 sachet de 250 mg por vía oral cada 6 horas. No exceder 4 dosis en 24 horas.
 - Niños de 11 años y más: 1 sachet de 300 mg por vía oral cada 6 horas. No exceder 4 dosis en 24 horas.
 - Adultos: 1 sachet por 400 mg vía oral cada 6 horas. No exceder 4 dosis en 24 horas.

Condición de venta: Venta Libre

Historial comercial: Ésta forma farmacéutica (granulado en sobres) está aprobada en Colombia y se encuentra en el listado de los medicamentos venta libre 2017 en las concentraciones de 200 y 400 mg.

Esta forma farmacéutica (granulado en sachet) también se comercializa como venta libre en países como: En España con nombre comercial KERN PHARMA sobres con granulado en 200 y 600 mg. También en España con el nombre comercial CINFA, ibuprofeno 600 mg granulado. DALSY 200 mg, granulado efervescente. En Mexico ibuprofeno granulado Rathiofarma en sobres por 600 mg. En Brasil granulado en sobres de 400 y 600 mg con el nombre comercial de SPIDUFE. Por mencionar algunos comercializados.

Como ya mencionamos, en Colombia adicionalmente se encuentran granulados de 200 y 400 mg en las Normas OTC 2017 emanadas de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos (numeral 308), e igualmente en sachet granulado en mezclas antigripales, también como como venta libre.

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018003292 emitido con base en el concepto del Acta No. 07 de 2017 Numeral 3.1.5.2., con el fin de continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica para el producto de la referencia e inclusión en Normas Farmacológicas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 07 de 2017 SEM, numeral 3.1.5.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

- Cada sachet contiene 50 mg de ibuprofeno.
- Cada sachet contiene 100 mg de ibuprofeno.
- Cada sachet contiene 150 mg de ibuprofeno.
- Cada sachet contiene 200 mg de ibuprofeno.
- Cada sachet contiene 300 mg de ibuprofeno.

Forma farmacéutica: Granulado oral

Indicaciones: Analgésico: El ibuprofeno está indicado para el manejo del dolor leve a moderado. Antipirético

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ibuprofeno o alguno de los constituyentes de la formulación. Antecedentes de cirugía de revascularización coronaria reciente (10 a 14 días post-revascularización). Tercer trimestre de embarazo

Precauciones y advertencias:

Eventos trombóticos en pacientes con enfermedad cardiovascular (CV): El aumento relativo de eventos trombóticos graves conferido por el uso de AINEs parece ser similar en aquellos pacientes con y sin enfermedad CV conocida o factores de riesgo para enfermedad CV. Sin embargo, los pacientes con enfermedad CV conocida o factores de riesgo, tienen una mayor incidencia absoluta de eventos trombóticos, debido a su mayor tasa basal. Algunos estudios observacionales encontraron que este aumento del riesgo de eventos trombóticos CV graves se inició tempranamente en las primeras semanas de tratamiento y se ha observado de manera más consistente con dosis altas de ibuprofeno.

Alergias: No deben tomar el ibuprofeno los pacientes con antecedentes de asma, urticaria, o reacciones de tipo alérgico después de tomar aspirina u otros AINEs. En estos pacientes se han reportado reacciones de tipo anafiláctico severo, raramente fatales.

Gastrointestinales: El uso de AINEs aumenta el riesgo de úlcera, sangrado y perforación gastrointestinales grave.

Renales: La administración a largo plazo de AINEs ha resultado en necrosis papilar renal y otras lesiones renales. No se recomienda el uso de AINEs en pacientes con disfunción renal avanzada.

Embarazo, Lactancia y fertilidad:

Existe riesgo aumentado de aborto, malformación cardíaca y gastroquisis después de utilizar inhibidores de la síntesis de prostaglandinas al principio del embarazo, en relación con la dosis y duración. No se deberá administrar ibuprofeno durante el primer y segundo trimestre del embarazo a menos que sea estrictamente necesario.

Al feto: en el tercer trimestre de embarazo: Está contraindicado.

- Toxicidad cardio-pulmonar con cierre prematuro del ductus arterioso persistente e hipertensión pulmonar

- Disfunción renal, que puede progresar a falla renal con oligohidramnios.

Madre: al final del embarazo:

- Posible prolongación del tiempo de sangrado y efecto antiagregante, que puede producirse incluso a dosis muy bajas, inhibición de contracciones uterinas, que daría lugar a un retraso o prolongación del parto.

Lactancia: el ibuprofeno aparece en muy pequeñas concentración en leche materna, se debe evaluar riesgo beneficio.

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.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinas: debe ser utilizado con precaución en pacientes que requieran atención, y se haya observado somnolencia, vértigo o depresión durante el tratamiento.

Las tabletas contienen lactosa, por lo que las personas con las raras condiciones hereditarias de intolerancia a la galactosa, déficit de lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa no deben utilizar este medicamento.

Reacciones Adversas:

Son poco frecuentes. Se han reportado anafilaxia, reacciones de hipersensibilidad en piel, exantemas, edema angioneurótico, Stevens-Johnson; nefropatía; espasmo bronquial en personas con antecedentes de hipersensibilidad a otros AINEs

Interacciones:

Se debe tener precaución con la administración concomitante de ibuprofeno con antihipertensivos, especialmente del grupo de los IECAs, ARA II, y Diuréticos. Igualmente, Litio; Metrotexato; warfarina y antagonistas H2.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Guía de dosificación para 24 horas:

La dosis máxima total diaria recomendada no debe superar los 40 mg/kg/día, la cual debe ser dividida en tomas de 5 a 10 mg/kg de peso/dosis, cada 6 a 8 horas.

- **Según el peso y edad:**
Niños de 2 a 3 años: 1 sachet de 100 mg por vía oral cada 6 horas. No exceder 4 dosis en 24 horas.
Niños de 4 a 5 año: 1 sachet de 150 mg por vía oral cada 6 horas. No exceder 4 dosis en 24 horas.

Niños de 6 a 8 años: 1 sachet de 200 mg por vía oral cada 6 horas. No exceder 4 dosis en 24 horas.

Niños de 9 a 10 años: 1 sachet de 250 mg por vía oral cada 6 horas. No exceder 4 dosis en 24 horas.

Niños de 11 años y más: 1 sachet de 300 mg por vía oral cada 6 horas. No exceder 4 dosis en 24 horas.

Adultos: 1 sachet por 400 mg vía oral cada 6 horas. No exceder 4 dosis en 24 horas.

Condición de venta: Venta Libre

Norma farmacológica: 19.4.0.0.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 N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.5.2. PAINLESS FIEBRE

Expediente : 20134162

Radicado : 2017138155/20181063862

Fecha : 04/04/2018

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

Acetaminofén granulado: Cada sachet contiene 325 mg de acetaminofén.

Forma farmacéutica: Granulado

Indicaciones: Analgésico: el acetaminofén está indicado para el manejo del dolor leve a moderado.

Antipirético

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al acetaminofén (paracetamol) o alguno de los constituyentes de la formulación.

Hipersensibilidad al acetaminofén o a los componentes del producto. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia renal o hepática

Precauciones y advertencias:

Advertencia hepática:

Este producto contiene acetaminofén. Puede ocurrir....

Daño hepático grave si se toma:

- Más de la concentración máxima diaria indicada en la guía de dosificación para 24 horas. (Ver dosificación y grupo etario).
- Con otros fármacos que también contienen acetaminofén

Alergia: El acetaminofén puede causar reacciones cutáneas graves. Los síntomas pueden incluir:

- enrojecimiento de la piel • ampollas • sarpullido

Si ocurre una reacción de la piel, suspenda el medicamento y busque la ayuda médica inmediata.

No utilice:

- Ningún otro medicamento que contenga acetaminofén (con receta o sin receta). Si no está seguro si un medicamento contiene acetaminofén, consulte con su médico.
- Si ha tenido alguna vez una reacción alérgica a este producto o cualquiera de sus ingredientes.
- Antecedentes de enfermedades hepáticas o renales.
- Está tomando warfarina

No exceder la dosis recomendada (vea la advertencia sobre dosis)

Suspender el medicamento y consultar con un médico si:

- El dolor empeora o dura más de 5 días.
- La fiebre empeora o dura más de 3 días.
- Aparecen nuevos síntomas.

En alcohólicos crónicos no tomar más de 2 g/día

Reacciones Adversas:

Son poco frecuentes. Se han reportado anafilaxia, reacciones de hipersensibilidad en piel, exantemas, edema angioneurótico, Stevens-Johnson, hepatopatía; nefropatía; espasmo bronquial en personas con antecedentes de hipersensibilidad a otros AINE.

Interacciones:

La administración concomitante de acetaminofén y warfarina y/o cumarinas puede incrementar los niveles de éste último y por lo tanto e riesgo de sangrado.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis máxima total diaria recomendada es de 60 mg/kg, la cual deber ser dividida en dosis que no superen cada una los 10 mg/kg por toma.

En niños:

10 mg/kg por vía oral, cada 4 a 6 horas según sea necesario para no exceder 6 dosis en 24 horas.

Según el peso y edad:

Niños de 8,2 a 10,8 kg (12 a 23 meses): 1 sachet de 125 mg por vía oral cada 6 horas según sea necesario. No exceder 6 dosis en 24 horas.

Niños de 10,9 a 16,3 kg (2 a 3 años): 1 sachet de 125 mg por vía oral cada 4 a 6 horas, según sea necesario. No exceder 6 dosis en 24 horas.

Niños de 16,4 a 21,7 kg (4 a 5 años): 1 sachet de 250 mg por vía oral cada 4 a 6 horas, según sea necesario. No exceder 6 dosis en 24 horas.

Niños de 21,8 a 27,2 kg (6 a 8 años): 1 sachet de 325 mg por vía oral cada 4 a 6 horas según sea necesario. No exceder 6 dosis en 24 horas.

Niños de 27,3 a 32,6 kg (9 a 10 años): 1 sachet de 325 mg por vía oral cada 4 a 6 horas, según sea necesario. No exceder 6 dosis en 24 horas.

Niños de 32,7 a 43,2 kg (11 a 12 años): 1 sachet por 325 mg vía oral cada 4 a 6 horas según sea necesario. No exceder 5 dosis en 24 horas.

NOTA: En caso de sobredosificación, sintomática o no, se debe administrar de manera urgente N-acetil cisteína o Metionina.

Condición de venta: Venta Libre

Historial comercial: Ésta forma farmacéutica (granulado en sachet) se comercializa en países como Chile bajo el nombre comercial de Xumadol®. En España está el paracetamol KERN PHARMA granulado. También en España están: el PARACETAMOL ALTER EFG Granulado efervescente; la COULDINA granulado; el GELOCATIL sobres contiene 500 mg de paracetamol en granulado. En Colombia se encuentran granulados en sachet, pero en mezclas para la gripa.

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018003293 emitido con base en el

concepto del Acta No. 07 de 2017 Numeral 3.1.5.1., con el fin de continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica para el producto de la referencia e inclusión en Normas Farmacológicas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto debido a que la Sala mediante Acta No. 01 Primera Parte SEMNNIMB 2018, numeral 3.4.2., amplió el rango de dosificación pediátrico, al cual el interesado debe ajustarse.

3.1.5.3 COLECALCIFEROL (VITAMINA D3) + MAGNESIO

Expediente : 20135038
Radicado : 2017148043/20181064264
Fecha : 05/04/2018
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.
Fabricante : Laboratorios Siegfried S.A.S.

Composición:

Cada Tableta Masticable contiene: 1000 UI de Colecalciferol (Vitamina D3), 309,000 mg de Carbonato de Magnesio DC 90S (equivalente a Magnesio 80 mg)

Forma farmacéutica: Tabletas Masticables

Indicaciones: Tratamiento de las deficiencias orgánicas de Vitamina D. Prevención de las fracturas osteoporóticas y reducción de la pérdida ósea posmenopáusica.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes del producto. Hipercalcemia e hipercalciuria.

Precauciones y advertencias: Una adecuada ingesta de calcio es necesaria, para la respuesta clínica a la terapia con vitamina D. La hipersensibilidad a la vitamina D puede ser un factor etiológico en niños con hipercalcemia idiopática, en estos casos la vitamina D debe ser estrictamente restringida.

Sólo pequeñas cantidades de vitamina D aparecen en la leche materna. Por eso, los niños exclusivamente alimentados con la leche de la madre y que han tenido poca exposición a la luz solar requieren suplementos de vitamina D.

Reacciones Adversas:

La ingestión excesiva de vitamina D ya sea en una sola dosis o en tratamientos prolongados puede producir una severa intoxicación. La hipercalcemia inducida por la administración crónica de vitamina D puede originar una calcificación vascular generalizada, nefrocalcinosis y calcificación de otros tejidos blandos lo que puede producir hipertensión y daño renal. Estos efectos pueden aparecer principalmente cuando la hipercalcemia es acompañada por hiperfosfatemia.

En casos de intoxicación por vitamina D puede ocurrir la muerte por daño renal o vascular. Las dosis que pueden causar toxicidad varían con la sensibilidad de cada individuo. Las principales reacciones adversas observadas son: Constipación (más frecuente en niños), diarrea, sequedad de boca, cefalea, aumento de la sed, anorexia, náuseas, vómitos, cansancio. En casos severos: Dolor óseo, hipertensión arterial, turbidez en la orina, prurito, dolores musculares, pérdida de peso y/o convulsiones.

Interacciones:

Los bifosfonatos (como el Pamidronato y otros), nitrato de galio y la plicamida, empleados en el tratamiento de la hipercalcemia, pueden antagonizar los efectos de la vitamina D. Los antiácidos a base de sales de aluminio disminuyen la absorción de las vitaminas liposolubles, como la vitamina D.

Los barbitúricos y fármacos anticonvulsivantes pueden reducir el efecto de la vitamina D por la aceleración de su metabolismo hepático enzimático-inducido.

En el tratamiento de la hipercalcemia, la vitamina D puede antagonizar los efectos de la calcitonina si se administran conjuntamente.

Los diuréticos tiazídicos y preparados de calcio administrados junto con la vitamina D pueden aumentar el riesgo de hipercalcemia.

La colestiramina, colestipol y/o aceites minerales disminuyen la absorción intestinal de la vitamina D, por ello, en caso que deban coadministrarse, se deben incrementar la dosis de vitamina D adecuadamente.

En pacientes digitalizados la coadministración de vitamina D puede ocasionar arritmias cardíacas, así como la coadministración con sales conteniendo fosfatos pueden inducir riesgo de hiperfosfatemia.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis de mantenimiento de Colecalciferol (Vitamina D3) + Magnesio en el tratamiento de las deficiencias orgánicas de Vitamina D, prevención de las fracturas osteoporóticas y reducción de la pérdida ósea pos-menopáusica - para

niños mayores de 8 años y adultos es de 2.000 a 4.000 UI/día o según prescripción médica, para corregir la deficiencia de vitamina D

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018003305 emitido con base en el concepto del Acta No. 07 de 2017 Numeral 3.1.5.3., con el fin de continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica para el producto de la referencia e Inclusión en Normas Farmacológicas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no da respuesta satisfactoria al requerimiento del Acta No. 07 de 2017 SEM, numeral 3.1.5.3., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia dado que no aporta estudios que justifiquen la asociación en la indicación propuesta como medicamento. Lo allegado corresponde a documentos que hacen referencia a las características de la vitamina D y magnesio y las recomendaciones de ingesta de estos componentes.

3.1.5.4. COLECALCIFEROL (VITAMINA D3) + MAGNESIO

Expediente : 20135039
Radicado : 2017148052/20181064261
Fecha : 05/04/2018
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.
Fabricante : Laboratorios Siegfried S.A.S.

Composición: Cada Tableta Masticable contiene: 2000 UI de Colecalciferol (Vitamina D3), 309,000 mg de Carbonato de Magnesio DC 90S (equivalente a Magnesio 80 mg)

Forma farmacéutica: Tableta Masticable

Indicaciones: Tratamiento de las deficiencias orgánicas de Vitamina D. Prevención de las fracturas osteoporóticas y reducción de la pérdida ósea posmenopáusica.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes del producto. Hipercalcemia e hipercalciuria.

Precauciones y advertencias: Una adecuada ingesta de calcio es necesaria, para la respuesta clínica a la terapia con vitamina D. La hipersensibilidad a la vitamina D puede ser un factor etiológico en niños con hipercalcemia idiopática, en estos casos la vitamina D debe ser estrictamente restringida.

Sólo pequeñas cantidades de vitamina D aparecen en la leche materna. Por eso, los niños exclusivamente alimentados con la leche de la madre y que han tenido poca exposición a la luz solar requieren suplementos de vitamina D.

Reacciones Adversas: La ingestión excesiva de vitamina D ya sea en una sola dosis o en tratamientos prolongados puede producir una severa intoxicación. La hipercalcemia inducida por la administración crónica de vitamina D puede originar una calcificación vascular generalizada, nefrocalcinosis y calcificación de otros tejidos blandos lo que puede producir hipertensión y daño renal. Estos efectos pueden aparecer principalmente cuando la hipercalcemia es acompañada por hiperfosfatemia.

En casos de intoxicación por vitamina D puede ocurrir la muerte por daño renal o vascular. Las dosis que pueden causar toxicidad varían con la sensibilidad de cada individuo. Las principales reacciones adversas observadas son: Constipación (más frecuente en niños), diarrea, sequedad de boca, cefalea, aumento de la sed, anorexia, náuseas, vómitos, cansancio. En casos severos: Dolor óseo, hipertensión arterial, turbidez en la orina, prurito, dolores musculares, pérdida de peso y/o convulsiones

Interacciones: Los bifosfonatos (como el Pamidronato y otros), nitrato de galio y la plicamida, empleados en el tratamiento de la hipercalcemia, pueden antagonizar los efectos de la vitamina D. Los antiácidos a base de sales de aluminio disminuyen la absorción de las vitaminas liposolubles, como la vitamina D.

Los barbitúricos y fármacos anticonvulsivantes pueden reducir el efecto de la vitamina D por la aceleración de su metabolismo hepático enzimático-inducido.

En el tratamiento de la hipercalcemia, la vitamina D puede antagonizar los efectos de la calcitonina si se administran conjuntamente.

Los diuréticos tiazídicos y preparados de calcio administrados junto con la vitamina D pueden aumentar el riesgo de hipercalcemia.

La colestiramina, colestipol y/o aceites minerales disminuyen la absorción intestinal de la vitamina D, por ello, en caso que deban coadministrarse, se deben incrementar la dosis de vitamina D adecuadamente.

En pacientes digitalizados la coadministración de vitamina D puede ocasionar arritmias cardíacas, así como la coadministración con sales conteniendo fosfatos pueden inducir riesgo de hiperfosfatemia.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis de mantenimiento de Colecalciferol (Vitamina D3) + Magnesio en el tratamiento de las deficiencias orgánicas de Vitamina D, prevención de las fracturas osteoporóticas y reducción de la pérdida ósea pos-menopáusica - para niños mayores de 8 años y adultos es de 2.000 a 4.000 UI/día (1 a 2 tabletas al día) o según prescripción médica.

Está posología, se encuentra dentro de lo conceptualizado en el Acta No. 41 de 2012 numeral 3.1.5.2. No obstante, pueden ser precisas dosis de 2.000 UI/día en niños hasta un año (1 tableta al día), 4.000 UI/día para niños entre 1 y 18 años (1 a 2 tabletas al día) y hasta 10.000 UI/día en mayores de 18 años (hasta 5 tabletas) para corregir la deficiencia de vitamina D.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El producto de la referencia Colecalciferol (Vitamina D3) + Magnesio, solicitado para Evaluación de Estudio farmacológico, además de tener la misma concentración de vitamina D, contiene 80 mg de magnesio, que permite el tratamiento efectivo en la indicación mencionada incluso en pacientes con hipomagnesemia no diagnosticada, con base en las referencias que suministramos de soporte.

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018003308 emitido con base en el concepto del Acta No. 07 de 2017 Numeral 3.1.5.4., con el fin de continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica para el producto de la referencia e Inclusión en Normas Farmacológicas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no da respuesta satisfactoria al requerimiento del Acta No. 07 de 2017 SEM, numeral 3.1.5.4., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia dado que no aporta estudios que justifiquen la asociación en la indicación propuesta como medicamento. Lo allegado corresponde a

documentos que hacen referencia a las características de la vitamina D y magnesio y las recomendaciones de ingesta de estos componentes.

3.1.5.5. DESLER-M TABLETAS MASTICABLES

Expediente : 20142482
Radicado : 20181053984
Fecha : 21/03/2018
Interesado : Galeno Química S.A.
Fabricante : Laboratorios La Santé

Composición: Cada tableta masticable contiene: Montelukast 5 mg + Desloratadina 2.5mg y Montelukast 4 mg + Desloratadina 1.25 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas Masticables

Indicaciones: Tratamiento de la rinitis alérgica: está indicado, para el alivio de los síntomas nasales y no-nasales, diurnos y nocturnos, de la rinitis alérgica (estacional y perenne).

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad al montelukast u otros antileucotrienos, a la desloratadina, loratadina o a cualquier otro componente del medicamento. Pacientes con daño hepático severo por el posible riesgo de una menor depuración de los principios activos. Embarazo, lactancia.

Precauciones y advertencias:

Precauciones: Si con el consumo de este medicamento se observan cambios de humor, agresividad, irritabilidad, alteraciones del sueño, depresión e ideación suicida, suspenda el medicamento y comuníquese inmediatamente con el médico tratante.

Advertencias:

El uso de montelukast ha sido asociado a la aparición del síndrome de Churg-Strauss, el cual posiblemente está relacionado con la disminución o supresión del uso de esteroides. Aunque no se ha establecido una relación causal con el antagonismo de los receptores de leucotrienos, se recomienda precaución y supervisión clínica apropiada en pacientes que estén recibiendo montelukast y estén siendo tratados con corticosteroides.

Este medicamento no debe usarse concomitantemente con otros productos que contengan los mismos ingredientes activos, montelukast, desloratadina, loratadina u otros antihistamínicos sistémicos.

Reacciones Adversas:

Durante los ensayos clínicos en los que se ha utilizado la combinación Montelukast + Desloratadina, el principal efecto adverso reportado ha sido cefalea en un 1.5%. Otras reacciones adversas poco comunes (<1%) reportadas durante los estudios clínicos en pacientes con rinitis alérgica fueron: somnolencia, sed, letargo, dolor de cabeza, tos, molestia nasal, sequedad nasal, diarrea, irritabilidad, dolor faringolaríngeo, dispepsia, vómito, mareo, boca seca, náusea, fatiga, anorexia e insomnio, todos estos efectos han sido de intensidad leve y con incidencia similar al placebo.

Interacciones:

Interacciones del montelukast:

- El fenobarbital disminuye el área bajo la curva del montelukast en más o menos un 40% después de una dosis oral de 10 mg de montelukast. No se recomienda ajuste de la dosificación de montelukast. Es razonable emplear monitoreo clínico apropiado cuando se coadministran inductores potentes de las enzimas del citocromo P-450, como el fenobarbital o la rifampicina con montelukast.
- La coadministración de montelukast con itraconazol resulta en un aumento no significativo en la exposición sistémica de montelukast.
- Montelukast no produce cambios clínicamente significativos en la farmacocinética de la teofilina ni de la warfarina. No se han detectado cambios en la excreción urinaria de digoxina o sobre el perfil plasmático de la terfenadina o fexofenadina, su metabolito carboxilato, y no prolongó el intervalo QTc después de la administración concomitante con terfenadina 60 mg dos veces al día.
- Montelukast no produjo ninguna alteración sobre las concentraciones plasmáticas de un anticonceptivo oral que contiene 1 mg noretrindona/35 µg de etinilestradiol; de igual forma no causa cambios clínicamente significativos en los perfiles plasmáticos de prednisona o prednisolona.
- Montelukast no inhibe el CYP2C8 *in vivo*, por lo que no se prevén alteraciones en el metabolismo de fármacos metabolizados por esta vía enzimática (por ejemplo, paclitaxel, rosiglitazona y repaglinida). Con base en estudios *in vitro* se ha podido demostrar que el montelukast no inhibe los citocromos P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19, o 2D6.

Interacciones de la desloratadina:

La azitromicina, así como la eritromicina, la fluoxetina, el ketoconazol la cimetidina y el jugo de toronja incrementan las concentraciones séricas de la desloratadina y de su metabolito activo; sin embargo, estos cambios carecen de importancia clínica o sobre los signos físicos o bioquímicos

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

- Niños de 2 años a 5 años: la dosis recomendada es de una tableta masticable (montelukast 4 mg + desloratadina 1.25 mg) una vez al día, administrada en la noche.
- Niños de 6 años a 12 años: la dosis recomendada es de una tableta masticable (montelukast 5 mg + desloratadina 2.5 mg) una vez al día, administrada en la noche.
- El tiempo de administración debe ser individualizado en pacientes con rinitis alérgica para ajustar las necesidades del paciente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de la Evaluación Farmacológica de Nueva Concentración y Nueva Forma Farmacéutica e Inclusión en Normas Farmacológicas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información clínica que sustente la utilidad y seguridad en pacientes menores de 12 años para la asociación propuesta.

3.1.5.6. CONGESTEX 4X4

Expediente : 20143308
Radicado : 20181068217
Fecha : 10/04/2017
Interesado : Novamed S.A.
Fabricante : C.I Farmacápsulas S.A.

Composición: Cada cápsula contiene acetaminofén 500 mg + cafeína anhidra 30 mg + Fenilefrina clorhidrato 20 mg + desloratadina 2,5 mg

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Tratamiento sintomático del resfriado común

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al acetaminofén o a alguno de los componentes de la formulación. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o renal. No debe suministrarse este producto simultáneamente con IMAO, ni debe usarse en sintomatología del tracto respiratorio bajo en prematuros o recién nacidos. Cuando se administra por vía intravenosa, la fenilefrina está completamente contraindicada en pacientes con enfermedades cardíacas tales como enfermedad coronaria, cardiomiopatía y arritmias cardíacas, debido a sus efectos cardiovasculares (aumento de la demanda de oxígeno, potencial arritmógeno, vasoconstricción). También está absolutamente contraindicada durante el parto, ya que se puede ocasionar anoxia fetal y bradicardia al aumentar la contractilidad del útero y disminuir el flujo de sangre. La fenilefrina se clasifica dentro de la categoría C de riesgo en el embarazo. La fenilefrina está relativamente contraindicada en pacientes con enfermedades cerebrovasculares tales como arterioesclerosis cerebral o síndrome orgánico cerebral debido a sus efectos adrenérgicos sobre el sistema nervioso central y la posibilidad de inducir una hemorragia. También está contraindicada en pacientes hipertensos y en los que tiene hipertiroidismo y son, por lo tanto, más sensibles a los efectos de las catecolaminas. Menores de 12 años.

Precauciones y advertencias:

1. Precauciones con desloratadina: Administrar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave. La desloratadina evidenció muy escasa o ninguna influencia sobre los reflejos y la capacidad para conducir vehículos y usar maquinarias. Como la desloratadina es el principio activo de la loratadina, los estudios preclínicos conducidos con estas drogas demostraron que no existen diferencias cualitativas ni cuantitativas en el perfil de toxicidad entre ambas. La ausencia de efectos carcinogénicos fue sólo demostrada en estudios conducidos con loratadina. Como no hay estudios en mujeres embarazadas, se aconseja administrar desloratadina sólo cuando los beneficios para la madre superen los potenciales riesgos para el feto. El fármaco se excreta en la leche materna, se recomienda no administrarlo o suspender la lactancia en caso de que se considere necesario para la madre.

Precauciones con fenilefrina: La utilización de fenilefrina durante el período final del embarazo o durante el parto puede ocasionar anoxia y bradicardia fetal por aumento de la contractilidad uterina y disminución del flujo sanguíneo uterino. No usar con inhibidores de la MAO-B porque potencian los efectos cardiovasculares de la fenilefrina.

Precauciones con acetaminofén: Si tiene un diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, consulte a su médico antes de tomar el producto. No tome este producto por más de 10 días para el dolor o por más de 3 días para la fiebre, a menos que sea indicado por el médico. Si los síntomas persisten o empeoran o si se presentan nuevos síntomas como edema o enrojecimiento, consulte a su médico. El uso regular diario y prolongado de acetaminofén puede potencializar el efecto anticoagulante de la warfarina y otras cumarinas, incrementando el riesgo de sangrado. Dosis ocasionales no tienen efectos significativos.

Precauciones con cafeína: Es necesario limitar el uso simultáneo de medicaciones, alimentos o bebidas que contengan cafeína o metilxantinas, porque puede ocurrir nerviosismo, irritabilidad, insomnio, ocasionalmente palpitaciones o taquicardia. No exceder las dosis recomendadas

Reacciones adversas:

Reacciones adversas con desloratadina: La incidencia global de los acontecimientos adversos en niños de 2 a 11 años de edad fue similar en los grupos de medicación activa en jarabe vs. placebo. En bebés y niños de edades comprendidas entre 6 y 23 meses, los acontecimientos adversos más frecuentes comunicados por encima del grupo placebo fueron diarrea (3,7 %), fiebre (2,3 %) e insomnio (2,3 %). A la dosis recomendada, en ensayos clínicos que involucraban a adultos y adolescentes en una serie de indicaciones que incluían rinitis alérgica y urticaria idiopática crónica, se comunicaron reacciones adversas en un 3 % de pacientes más que en los tratados con placebo. Los acontecimientos adversos más frecuentes comunicados con una incidencia superior al grupo placebo fueron cansancio (1,2 %), sequedad de boca (0,8 %) y cefalea (0,6 %).

Reacciones adversas con Fenilefrina: Signos de sobredosis: taquicardia, palpitaciones, cefalea, hormigueo en manos y pies, vómitos. Pueden aparecer como efectos secundarios: mareos, nerviosismo, temblor, disnea, debilidad no habitual.

Reacciones adversas con Acetaminofén: Suspenda el medicamento y consulte inmediatamente al médico si: 1, se presentan reacciones alérgicas como erupciones cutáneas o prurito (picazón), algunas veces con problemas de respiración o inflamación de labios, lengua, garganta o cara. 2. Se presenta salpullido o peladuras en la piel o úlceras en la boca. 3. Usted ha sufrido previamente de problemas en la respiración cuando ha ingerido ácido acetyl salicílico u otros AINEs y se presenta una reacción similar con este producto. 4. Se presenta sangrado inesperado al cepillarse 5. Estas reacciones son raras.

Reacciones adversas con Cafeína: Vértigo, irritación gastrointestinal, insomnio, náuseas, vómito, nerviosismo, taquicardia, temblor.

Interacciones:

Interacciones de Desloratadina

No se han observado interacciones clínicamente relevantes en co-administración conjunta con eritromicina o ketoconazol. No potencia los efectos del alcohol sobre el comportamiento.

Interacciones de Fenilefrina

El uso simultáneo con anestésicos orgánicos por inhalación (cloroformo, ciclopropano, enflurano, halotano, isoflurano) puede aumentar el riesgo de arritmias ventriculares severas. Se reduce el efecto de drogas antihipertensivas y de diuréticos empleados como antihipertensivos. El uso junto con aminoglucósidos digitálicos o levodopa también aumenta el riesgo de arritmias cardíacas. La oxitocina, dihidroergotamina y ergometrina pueden ocasionar un aumento de la vasoconstricción. Los antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la MAO pueden potenciar los efectos cardiovasculares de la fenilefrina. El uso simultáneo de hormonas tiroideas puede aumentar los efectos de la hormona o de la fenilefrina. Puede reducir los efectos antianginosos de los nitratos.

Interacciones de Acetaminofén

El riesgo de toxicidad con paracetamol (acetaminofén) se puede incrementar al suministrar concomitantemente con otros fármacos potencialmente hepatotóxicos o que induzcan las enzimas microsomales hepáticas. La absorción del paracetamol se puede acelerar con la metoclopramida. La administración de probenecid puede alterar las concentraciones plasmáticas del paracetamol. La colestiramina disminuye la absorción del paracetamol. Se ha descrito hepatotoxicidad en pacientes que reciben isoniazida. Se puede incrementar el riesgo de sangrado en pacientes que reciben anticoagulantes. Se han descrito casos de hepatotoxicidad o neutropenia en pacientes que recibían zidovudina,

aunque estos hallazgos no han sido consistentes. El paracetamol aumenta la eliminación urinaria de la lamotrigina.

Interacciones de Cafeína

La adenosina es antagonizada por la cafeína, de modo que en la coadministración se pueden requerir mayores cantidades de adenosina para asegurar su efectividad.

El uso concurrente con barbituratos o primidona puede aumentar el metabolismo de la cafeína por mecanismo de inducción microsomal hepática. Adicionalmente el uso de cafeína puede disminuir las acciones hipnóticas o antiepilépticas de los barbituratos.

El uso concurrente de agentes bloqueadores betaadrenérgicos produce inhibición mutua de las acciones farmacológicas de cada uno de los principios activos.

El uso concurrente de suplementos de calcio es inhibido cuando la cafeína se administra en dosis excesivas.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: Niños mayores de 12 años y adultos: 1 cápsula cada 12 horas.

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
- Inclusión en Normas Farmacológicas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica del producto de la referencia con la siguiente información:

Composición: Cada cápsula contiene acetaminofén 500 mg + cafeína anhidra 30 mg + Fenilefrina clorhidrato 20 mg + desloratadina 2,5 mg

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Tratamiento sintomático del resfriado común

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al acetaminofén o a alguno de los componentes de la formulación. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o renal. No debe suministrarse este producto simultáneamente con IMAO, ni debe usarse en sintomatología del tracto respiratorio bajo en prematuros o recién nacidos. Cuando se administra por vía intravenosa, la fenilefrina está completamente contraindicada en pacientes con enfermedades cardíacas tales como enfermedad coronaria, cardiomiopatía y arritmias cardíacas, debido a sus efectos cardiovasculares (aumento de la demanda de oxígeno, potencial arritmógeno, vasoconstricción). También está absolutamente contraindicada durante el parto, ya que se puede ocasionar anoxia fetal y bradicardia al aumentar la contractilidad del útero y disminuir el flujo de sangre. La fenilefrina se clasifica dentro de la categoría C de riesgo en el embarazo. La fenilefrina está relativamente contraindicada en pacientes con enfermedades cerebrovasculares tales como arterioesclerosis cerebral o síndrome orgánico cerebral debido a sus efectos adrenérgicos sobre el sistema nervioso central y la posibilidad de inducir una hemorragia. También está contraindicada en pacientes hipertensos y en los que tiene hipertiroidismo y son, por lo tanto, más sensibles a los efectos de las catecolaminas. Menores de 12 años.

Precauciones y advertencias:

2. Precauciones con desloratadina: Administrar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave. La desloratadina evidenció muy escasa o ninguna influencia sobre los reflejos y la capacidad para conducir vehículos y usar maquinarias. Como la desloratadina es el principio activo de la loratadina, los estudios preclínicos conducidos con estas drogas demostraron que no existen diferencias cualitativas ni cuantitativas en el perfil de toxicidad entre ambas. La ausencia de efectos carcinogénicos fue sólo demostrada en estudios conducidos con loratadina. Como no hay estudios en mujeres embarazadas, se aconseja administrar desloratadina sólo cuando los beneficios para la madre superen los potenciales riesgos para el feto. El fármaco se excreta en la leche materna, se recomienda no administrarlo o suspender la lactancia en caso de que se considere necesario para la madre.

Precauciones con fenilefrina: La utilización de fenilefrina durante el período final del embarazo o durante el parto puede ocasionar anoxia y bradicardia

fetal por aumento de la contractilidad uterina y disminución del flujo sanguíneo uterino. No usar con inhibidores de la MAO-B porque potencian los efectos cardiovasculares de la fenilefrina.

Precauciones con acetaminofén: Si tiene un diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, consulte a su médico antes de tomar el producto. No tome este producto por más de 10 días para el dolor o por más de 3 días para la fiebre, a menos que sea indicado por el médico. Si los síntomas persisten o empeoran o si se presentan nuevos síntomas como edema o enrojecimiento, consulte a su médico. El uso regular diario y prolongado de acetaminofén puede potencializar el efecto anticoagulante de la warfarina y otras cumarinas, incrementando el riesgo de sangrado. Dosis ocasionales no tienen efectos significativos.

Precauciones con cafeína: Es necesario limitar el uso simultáneo de medicaciones, alimentos o bebidas que contengan cafeína o metilxantinas, porque puede ocurrir nerviosismo, irritabilidad, insomnio, ocasionalmente palpitaciones o taquicardia. No exceder las dosis recomendadas

Reacciones adversas:

Reacciones adversas con desloratadina: La incidencia global de los acontecimientos adversos en niños de 2 a 11 años de edad fue similar en los grupos de medicación activa en jarabe vs. placebo. En bebés y niños de edades comprendidas entre 6 y 23 meses, los acontecimientos adversos más frecuentes comunicados por encima del grupo placebo fueron diarrea (3,7 %), fiebre (2,3 %) e insomnio (2,3 %). A la dosis recomendada, en ensayos clínicos que involucraban a adultos y adolescentes en una serie de indicaciones que incluían rinitis alérgica y urticaria idiopática crónica, se comunicaron reacciones adversas en un 3 % de pacientes más que en los tratados con placebo. Los acontecimientos adversos más frecuentes comunicados con una incidencia superior al grupo placebo fueron cansancio (1,2 %), sequedad de boca (0,8 %) y cefalea (0,6 %).

Reacciones adversas con Fenilefrina: Signos de sobredosis: taquicardia, palpitaciones, cefalea, hormigueo en manos y pies, vómitos. Pueden aparecer como efectos secundarios: mareos, nerviosismo, temblor, disnea, debilidad no habitual.

Reacciones adversas con Acetaminofén: Suspenda el medicamento y consulte inmediatamente al médico si: 1, se presentan reacciones alérgicas

como erupciones cutáneas o prurito (picazón), algunas veces con problemas de respiración o inflamación de labios, lengua, garganta o cara. 2. Se presenta salpullido o peladuras en la piel o úlceras en la boca. 3. Usted ha sufrido previamente de problemas en la respiración cuando ha ingerido ácido acetil salicílico u otros AINEs y se presenta una reacción similar con este producto. 4. Se presenta sangrado inesperado al cepillarse 5. Estas reacciones son raras.

Reacciones adversas con Cafeína: Vértigo, irritación gastrointestinal, insomnio, náuseas, vómito, nerviosismo, taquicardia, temblor.

Interacciones:

Interacciones de Desloratadina

No se han observado interacciones clínicamente relevantes en co-administración conjunta con eritromicina o ketoconazol. No potencia los efectos del alcohol sobre el comportamiento.

Interacciones de Fenilefrina

El uso simultáneo con anestésicos orgánicos por inhalación (cloroformo, ciclopropano, enflurano, halotano, isoflurano) puede aumentar el riesgo de arritmias ventriculares severas. Se reduce el efecto de drogas antihipertensivas y de diuréticos empleados como antihipertensivos. El uso junto con aminoglucósidos digitálicos o levodopa también aumenta el riesgo de arritmias cardíacas. La oxitocina, dihidroergotamina y ergometrina pueden ocasionar un aumento de la vasoconstricción. Los antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la MAO pueden potenciar los efectos cardiovasculares de la fenilefrina. El uso simultáneo de hormonas tiroideas puede aumentar los efectos de la hormona o de la fenilefrina. Puede reducir los efectos antianginosos de los nitratos.

Interacciones de Acetaminofén

El riesgo de toxicidad con paracetamol (acetaminofén) se puede incrementar al suministrar concomitantemente con otros fármacos potencialmente hepatotóxicos o que induzcan las enzimas microsomales hepáticas. La absorción del paracetamol se puede acelerar con la metoclopramida. La administración de probenecid puede alterar las concentraciones plasmáticas del paracetamol. La colestiramina disminuye la absorción del paracetamol. Se ha descrito hepatotoxicidad en pacientes que reciben isoniazida. Se puede incrementar el riesgo de sangrado en pacientes que reciben anticoagulantes. Se han descrito casos de hepatotoxicidad o neutropenia en

pacientes que recibían zidovudina, aunque estos hallazgos no han sido consistentes. El paracetamol aumenta la eliminación urinaria de la lamotrigina.

Interacciones de Cafeína

La adenosina es antagonizada por la cafeína, de modo que en la coadministración se pueden requerir mayores cantidades de adenosina para asegurar su efectividad.

El uso concurrente con barbituratos o primidona puede aumentar el metabolismo de la cafeína por mecanismo de inducción microsomal hepática. Adicionalmente el uso de cafeína puede disminuir las acciones hipnóticas o antiepilépticas de los barbituratos.

El uso concurrente de agentes bloqueadores betaadrenérgicos produce inhibición mutua de las acciones farmacológicas de cada uno de los principios activos.

El uso concurrente de suplementos de calcio es inhibido cuando la cafeína se administra en dosis excesivas.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: Niños mayores de 12 años y adultos: 1 cápsula cada 12 horas.

Condición de venta: Venta Libre

Norma farmacológica: 16.6.0.0.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 N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.5.7. XALUPRINE®

Expediente : 20143389
Radicado : 20181069568
Fecha : 11/04/2018
Interesado : iMed Orphan S.A.S
Fabricante : Nova Laboratories Ltd.

Composición: Cada 100mL contiene 2000mg de Mercaptopurina

Forma farmacéutica: Solución Oral

Indicaciones: La Mercaptopurina es un inhibidor metabólico de nucleósidos indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en adultos, adolescentes y niños. En pacientes pediátricos para la terapia de mantenimiento de leucemia linfoblástica linfocítica como parte de un régimen de combinación. La respuesta a este agente depende de la subclasificación particular de la leucemia linfática aguda y la edad del paciente (pediátrico o adulto).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes. Uso concomitante con la vacuna contra la fiebre amarilla.

Precauciones y advertencias:

Citotoxicidad y monitoreo hematológico: El tratamiento con 6-mercaptopurina causa supresión de la médula ósea que conduce a leucopenia y trombocitopenia y, con menor frecuencia, anemia. Debe llevarse control cuidadoso de los parámetros hematológicos a cabo durante la terapia. Los recuentos de leucocitos y plaquetas continúan disminuyendo después que el tratamiento se detiene, por lo que ante el primer signo de una caída anormalmente grande en los conteos, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente. La supresión de la médula ósea es reversible si se retira 6-mercaptopurina lo suficientemente temprano.

Hay individuos con una deficiencia hereditaria de la actividad de la enzima TPMT que son muy sensibles al efecto mielosupresor de 6-mercaptopurina y propensos a desarrollar rápida depresión de la médula después del inicio del tratamiento con 6-mercaptopurina. Este problema podría ser exacerbado por la administración concomitante con sustancias activas que inhiben la TPMT, como olsalazina, mesalazina o sulfasalazina. Algunos laboratorios ofrecen pruebas de deficiencia de TPMT, aunque estas pruebas no se ha demostrado que identifiquen a todos los pacientes con riesgo de toxicidad grave. Por lo tanto, es necesaria una estrecha vigilancia de los recuentos sanguíneos. En general, se requieren reducciones de dosis sustanciales para pacientes con deficiencia de TPMT para evitar el desarrollo de la supresión de la médula ósea que amenaza la vida.

Una posible asociación entre la disminución de la actividad TPMT y las leucemias secundarias y mielodisplasia ha sido reportada en personas que reciben 6-mercaptopurina en combinación con otros citotóxicos.

Inmunosupresión: La inmunización con una vacuna de organismo vivo tiene el potencial de causar infección en hospedadores inmunocomprometidos. Por lo tanto, las inmunizaciones con vacunas de organismos vivos no son recomendadas.

Hepatotoxicidad: Xaluprine es hepatotóxico y las pruebas de función hepática deben controlarse semanalmente durante el tratamiento. Un monitoreo frecuente puede ser aconsejable en personas con enfermedad hepática preexistente o que reciben otra terapia potencialmente hepatotóxica. El paciente debe ser instruido para interrumpir Xaluprine inmediatamente si presenta ictericia. Se han recibido reportes de casos de linfoma hepatoesplénico de células T en la población con enfermedad intestinal inflamatoria, cuando se utiliza en combinación con agentes anti-TNF.

Toxicidad renal: Durante la inducción de la remisión cuando se produce una lisis celular rápida, los niveles de ácido úrico en sangre y orina deben controlarse ya que puede desarrollar hiperuricemia y / o hiperuricosuria, con riesgo de nefropatía. La hidratación y la alcalinización de la orina pueden minimizar las potenciales complicaciones renales.

Se ha informado que ocurre pancreatitis a una frecuencia de 1/10 ("común") en pacientes tratados por enfermedad inflamatoria intestinal.

Mutagenicidad y carcinogenicidad: Se observaron aumentos en las aberraciones cromosómicas en los linfocitos periféricos en pacientes con leucemia; en un paciente con carcinoma de células renales que recibió una dosis no indicada de 6-mercaptopurina y en pacientes con enfermedad renal crónica tratados con dosis de 0.4 a 1.0 mg / kg / día.

En vista de su acción sobre el ácido desoxirribonucleico (ADN) celular, la 6-mercaptopurina es potencialmente carcinogénico y se debe considerar el riesgo teórico de carcinogénesis con este tratamiento.

Excipientes: Este medicamento contiene aspartame (E95 I), una fuente de fenilalanina. Puede ser dañino para personas con fenilcetonuria.

También contiene parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoatos de propilo que pueden causar reacción alérgica (posiblemente retrasada). Como este medicamento contiene sacarosa, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, la malabsorción de glucosa-

galactosa o la insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

El uso a largo plazo aumenta el riesgo de caries dental y es esencial que la higiene dental adecuada sea mantenida.

Manejo seguro de la suspensión: Los padres y cuidadores deben evitar el contacto de Xaluprine con la piel o la membrana mucosa. Si el producto entra en contacto con la piel o la mucosa, debe lavarse inmediatamente y a fondo con agua y jabón. No exceder la dosis prescrita. Manténgase fuera del alcance de los niños. Venta bajo receta facultativa/médica.

Reacciones Adversas:

La principal reacción adversa del tratamiento con 6-mercaptopurina es la supresión de la médula ósea que conduce a leucopenia y trombocitopenia.

Para la mercaptopurina existe una falta de documentación clínica moderna que pueda servir de apoyo para determinar con precisión la frecuencia de las reacciones adversas.

Los siguientes eventos han sido identificados como reacciones adversas. Las reacciones adversas se muestran por sistema clase de órgano y frecuencia: muy común (2::1 110), común; (2::1 1100 a <1110), poco común (2::111 000 a <11100), raro (2::1 110,000 a <111000) y muy raro «1 / 10,000). Dentro de cada agrupación frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden de gravedad decreciente.

SISTEMA U ORGANO	FRECUENCIA	REACCION ADVERSA
Neoplasmas benignos e inespecíficos (incluyendo quistes y polipos)	Muy rara	Leucemia y mielodisplasia secundaria
Desordenes hemáticos y linfáticos	Muy común	Supresión de la médula ósea; leucopenia y trombocitopenia.
Desordenes de sistema inmune	Poco común	Artralgia, erupción cutánea, fiebre medicamentosa
	Rara	Edema facial
Desordenes metabólicos y de nutrición	Común	Anorexia

Desordenes gastrointestinales	Común	Estomatitis, diarrea, vómito y náuseas
	Poco común	Pancreatitis y ulceración oral
	Muy rara	Ulceración intestinal
Desordenes hepatobiliares	Común	Estasis biliar (colestasis) y hepatotoxicidad
	Poco común	Necrosis hepática
Desordenes de piel y tejido subcutáneo	Rara	Alopecia
Desordenes reproductivos y mamarios	Rara	Oligospermia transitoria

La 6-mercaptopurina es hepatotóxica en animales y en humanos. Los hallazgos histológicos en el hombre han demostrado necrosis hepática y estasis biliar.

La incidencia de hepatotoxicidad varía considerablemente y puede ocurrir con cualquier dosis, pero con mayor frecuencia cuando se excede la dosis recomendada. La monitorización de las pruebas de función hepática puede permitir la detección temprana de hepatotoxicidad. Esto usualmente es reversible si la terapia con 6-mercaptopurina se detiene lo suficientemente pronto, pero se ha producido un daño hepático fatal.

Interacciones:

La administración de 6-mercaptopurina con alimentos puede disminuir ligeramente la exposición sistémica, pero esto es poco probable que sea de importancia clínica. Por lo tanto, Xaluprine puede tomarse con alimentos o con estómago vacío, pero los pacientes deben estandarizar el método de administración. La dosis no debe tomarse con leche o productos lácteos, ya que contienen xantina oxidasa, una enzima que metaboliza la 6-mercaptopurina y, por lo tanto, podría conducir a concentraciones plasmáticas reducidas de mercaptopurina.

Efectos de mercaptopurina en otros medicamentos:

La administración concomitante de la vacuna contra la fiebre amarilla está contraindicada debido al riesgo de enfermedad mortal en pacientes inmunocomprometidos.

Ha sido informada la inhibición del efecto anticoagulante de la Warfarina y otros anticoagulantes orales cuando se administran con 6-mercaptopurina. Se recomienda monitorear el valor de INR (Ratio Internacional Normalizado) durante administración concomitante con anticoagulantes orales.

Los agentes citotóxicos pueden disminuir la absorción intestinal de fenitoína y otros medicamentos antiepilépticos. Los niveles séricos de antiepilépticos deben controlarse de cerca durante el tratamiento con Xaluprine, haciendo ajustes de dosis, según sea necesario.

Efectos de otros medicamentos sobre la mercaptopurina: Cuando Alopurinol y Xaluprine se administran concomitantemente, es esencial que se administra solo una cuarta parte la dosis habitual de Xaluprine ya que el Alopurinol disminuye la tasa de metabolismo de 6-mercaptopurina a través de xantina oxidasa. También otros inhibidores de la xantina oxidasa, como el febuxostat, pueden disminuir el metabolismo de mercaptopurina y no se recomienda la administración concomitante, ya que los datos son insuficientes para determinar una reducción de dosis adecuada.

Como hay evidencia in vitro de que los derivados de aminosalicilato (por ejemplo, olsalazina, mesalazina o sulfasalazina) inhiben la enzima TPMT, que metaboliza la 6-mercaptopurina, deben ser administrados con precaución a los pacientes que reciben terapia concurrente con Xaluprine

Vía de administración: Xaluprine es para uso oral y requiere redispersión (agitando vigorosamente al menos durante 30 segundos) antes de la dosificación.

Dos jeringas dosificadoras (una jeringa púrpura graduada a 1 ml y una jeringa blanca graduada a 5 ml) son proporcionadas para la medición precisa de la dosis prescrita de la suspensión oral. Es recomendado que el profesional sanitario aconseje al paciente o cuidador qué jeringa utilizar para garantizar que se administra el volumen correcto.

Xaluprine debe tomarse al menos una hora antes o 2 horas después de la leche o productos lácteos.

La 6-mercaptopurina muestra variación diurna en farmacocinética y eficacia. La administración en la noche en comparación con la administración matutina puede disminuir el riesgo de recaída. Por lo tanto, la dosis diaria de Xaluprine debe tomarse en la noche.

Para ayudar a una entrega de dosis precisa y constante al estómago, debe tomarse agua después de cada dosis de Xaluprine.

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Xaluprine debe ser supervisado por un médico u otro profesional de la salud con experiencia en el manejo de pacientes con LLA.

Posología: La dosis se rige por la hematotoxicidad cuidadosamente controlada y debe ser ajustada para adaptarse al paciente individual de acuerdo con el protocolo de tratamiento empleado. Dependiendo de la fase de tratamiento, las dosis iniciales o de destino generalmente varían entre 25-75 mg / m² de área de superficie corporal (BSA) por día, pero debe ser menor en pacientes con actividad enzimática reducida o ausente de Metiltiopurina Transferase (TPMT). La dosis inicial óptima para pacientes homocigotos deficientes no se ha establecido.

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 y Nueva Concentración
- Inclusión en Normas Farmacológicas
- Información Para Prescribir referencia: Patient Counseling Information Revised 05/2017
- Folleto de uso, Referencia: Part Number D000764/1 Revised Mayo 2017.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica del producto de la referencia con la siguiente información:

Composición: Cada 100 mL contiene 2000 mg de mercaptopurina

Forma farmacéutica: Solución Oral

Indicaciones: La Mercaptopurina es un inhibidor metabólico de nucleósidos indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en adultos, adolescentes y niños. En pacientes pediátricos para la terapia de mantenimiento de leucemia linfoblástica linfocítica como parte de un régimen de combinación. La respuesta a este agente depende de la subclasificación particular de la leucemia linfática aguda y la edad del paciente (pediátrico o adulto).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes. Uso concomitante con la vacuna contra la fiebre amarilla.

Precauciones y advertencias:

Citotoxicidad y monitoreo hematológico: El tratamiento con 6-mercaptopurina causa supresión de la médula ósea que conduce a leucopenia y trombocitopenia y, con menor frecuencia, anemia. Debe llevarse control cuidadoso de los parámetros hematológicos a cabo durante la terapia. Los recuentos de leucocitos y plaquetas continúan disminuyendo después que el tratamiento se detiene, por lo que ante el primer signo de una caída anormalmente grande en los conteos, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente. La supresión de la médula ósea es reversible si se retira 6-mercaptopurina lo suficientemente temprano.

Hay individuos con una deficiencia hereditaria de la actividad de la enzima TPMT que son muy sensibles al efecto mielosupresor de 6-mercaptopurina y propensos a desarrollar rápida depresión de la médula después del inicio del tratamiento con 6-mercaptopurina. Este problema podría ser exacerbado por la administración concomitante con sustancias activas que inhiben la TPMT, como olsalazina, mesalazina o sulfasalazina. Algunos laboratorios ofrecen pruebas de deficiencia de TPMT, aunque estas pruebas no se ha demostrado que identifiquen a todos los pacientes con riesgo de toxicidad grave. Por lo tanto, es necesaria una estrecha vigilancia de los recuentos sanguíneos. En general, se requieren reducciones de dosis sustanciales para pacientes con deficiencia de TPMT para evitar el desarrollo de la supresión de la médula ósea que amenaza la vida.

Una posible asociación entre la disminución de la actividad TPMT y las leucemias secundarias y mielodisplasia ha sido reportada en personas que reciben 6-mercaptopurina en combinación con otros citotóxicos.

Inmunosupresión: La inmunización con una vacuna de organismo vivo tiene el potencial de causar infección en hospedadores inmunocomprometidos. Por lo tanto, las inmunizaciones con vacunas de organismos vivos no son recomendadas.

Hepatotoxicidad: Xaluprine es hepatotóxico y las pruebas de función hepática deben controlarse semanalmente durante el tratamiento. Un monitoreo frecuente puede ser aconsejable en personas con enfermedad hepática preexistente o que reciben otra terapia potencialmente hepatotóxica. El paciente debe ser instruido para interrumpir Xaluprine inmediatamente si presenta ictericia. Se han recibido reportes de casos de linfoma hepatoesplénico de células T en la población con enfermedad

intestinal inflamatoria, cuando se utiliza en combinación con agentes anti-TNF.

Toxicidad renal: Durante la inducción de la remisión cuando se produce una lisis celular rápida, los niveles de ácido úrico en sangre y orina deben controlarse ya que puede desarrollar hiperuricemia y / o hiperuricosuria, con riesgo de nefropatía. La hidratación y la alcalinización de la orina pueden minimizar las potenciales complicaciones renales.

Se ha informado que ocurre pancreatitis a una frecuencia de 1/10 ("común") en pacientes tratados por enfermedad inflamatoria intestinal.

Mutagenicidad y carcinogenicidad: Se observaron aumentos en las aberraciones cromosómicas en los linfocitos periféricos en pacientes con leucemia; en un paciente con carcinoma de células renales que recibió una dosis no indicada de 6-mercaptopurina y en pacientes con enfermedad renal crónica tratados con dosis de 0.4 a 1.0 mg / kg / día.

En vista de su acción sobre el ácido desoxirribonucleico (ADN) celular, la 6-mercaptopurina es potencialmente carcinogénico y se debe considerar el riesgo teórico de carcinogénesis con este tratamiento.

Excipientes: Este medicamento contiene aspartame (E95 I), una fuente de fenilalanina. Puede ser dañino para personas con fenilcetonuria.

También contiene parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoatos de propilo que pueden causar reacción alérgica (posiblemente retrasada). Como este medicamento contiene sacarosa, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, la malabsorción de glucosagalactosa o la insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

El uso a largo plazo aumenta el riesgo de caries dental y es esencial que la higiene dental adecuada sea mantenida.

Manejo seguro de la suspensión: Los padres y cuidadores deben evitar el contacto de Xaluprine con la piel o la membrana mucosa. Si el producto entra en contacto con la piel o la mucosa, debe lavarse inmediatamente y a fondo con agua y jabón. No exceder la dosis prescrita. Manténgase fuera del alcance de los niños. Venta bajo receta facultativa/médica.

Reacciones Adversas:

La principal reacción adversa del tratamiento con 6-mercaptopurina es la supresión de la médula ósea que conduce a leucopenia y trombocitopenia. Para la mercaptopurina existe una falta de documentación clínica moderna que pueda servir de apoyo para determinar con precisión la frecuencia de las reacciones adversas.

Los siguientes eventos han sido identificados como reacciones adversas. Las reacciones adversas se muestran por sistema clase de órgano y frecuencia: muy común (2::1 110), común; (2::1 1100 a <1110), poco común (2::111 000 a <11100), raro (2::1 110,000 a <111000) y muy raro «1 / 10,000). Dentro de cada agrupación frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden de gravedad decreciente.

SISTEMA U ORGANO	FRECUENCIA	REACCION ADVERSA
Neoplasmas benignos e inespecíficos (incluyendo quistes y polipos)	Muy rara	Leucemia y mielodisplasia secundaria
Desordenes hemáticos y linfáticos	Muy común	Supresión de la médula ósea; leucopenia y trombocitopenia.
Desordenes de sistema inmune	Poco común	Artralgia, erupción cutánea, fiebre medicamentosa
	Rara	Edema facial
Desordenes metabólicos y de nutrición	Común	Anorexia
Desordenes gastrointestinales	Común	Estomatitis, diarrea, vómito y náuseas
	Poco común	Pancreatitis y ulceración oral
	Muy rara	Ulceración intestinal
Desordenes hepatobiliares	Común	Estasis biliar (colestasis) y hepatotoxicidad
	Poco común	Necrosis hepática
Desordenes de piel y tejido subcutáneo	Rara	Alopecia
Desordenes	Rara	Oligospermia

reproductivos y mamaros		transitoria
----------------------------	--	-------------

La 6-mercaptopurina es hepatotóxica en animales y en humanos. Los hallazgos histológicos en el hombre han demostrado necrosis hepática y estasis biliar.

La incidencia de hepatotoxicidad varía considerablemente y puede ocurrir con cualquier dosis, pero con mayor frecuencia cuando se excede la dosis recomendada. La monitorización de las pruebas de función hepática puede permitir la detección temprana de hepatotoxicidad. Esto usualmente es reversible si la terapia con 6-mercaptopurina se detiene lo suficientemente pronto, pero se ha producido un daño hepático fatal.

Interacciones:

La administración de 6-mercaptopurina con alimentos puede disminuir ligeramente la exposición sistémica, pero esto es poco probable que sea de importancia clínica. Por lo tanto, Xaluprine puede tomarse con alimentos o con estómago vacío, pero los pacientes deben estandarizar el método de administración. La dosis no debe tomarse con leche o productos lácteos, ya que contienen xantina oxidasa, una enzima que metaboliza la 6-mercaptopurina y, por lo tanto, podría conducir a concentraciones plasmáticas reducidas de mercaptopurina.

Efectos de mercaptopurina en otros medicamentos:

La administración concomitante de la vacuna contra la fiebre amarilla está contraindicada debido al riesgo de enfermedad mortal en pacientes inmunocomprometidos.

Ha sido informada la inhibición del efecto anticoagulante de la Warfarina y otros anticoagulantes orales cuando se administran con 6-mercaptopurina. Se recomienda monitorear el valor de INR (Ratio Internacional Normalizado) durante administración concomitante con anticoagulantes orales.

Los agentes citotóxicos pueden disminuir la absorción intestinal de fenitoína y otros medicamentos antiepilépticos. Los niveles séricos de antiepilépticos deben controlarse de cerca durante el tratamiento con Xaluprine, haciendo ajustes de dosis, según sea necesario.

Efectos de otros medicamentos sobre la mercaptopurina: Cuando Alopurinol y Xaluprine se administran concomitantemente, es esencial que se

administra solo una cuarta parte la dosis habitual de Xaluprine ya que el Alopurinol disminuye la tasa de metabolismo de 6-mercaptopurina a través de xantina oxidasa. También otros inhibidores de la xantina oxidasa, como el febuxostat, pueden disminuir el metabolismo de mercaptopurina y no se recomienda la administración concomitante, ya que los datos son insuficientes para determinar una reducción de dosis adecuada.

Como hay evidencia in vitro de que los derivados de aminosalicilato (por ejemplo, olsalazina, mesalazina o sulfasalazina) inhiben la enzima TPMT, que metaboliza la 6-mercaptopurina, deben ser administrados con precaución a los pacientes que reciben terapia concurrente con Xaluprine

Vía de administración: Xaluprine es para uso oral y requiere redispersión (agitando vigorosamente al menos durante 30 segundos) antes de la dosificación.

Dos jeringas dosificadoras (una jeringa púrpura graduada a 1 ml y una jeringa blanca graduada a 5 ml) son proporcionadas para la medición precisa de la dosis prescrita de la suspensión oral. Es recomendado que el profesional sanitario aconseje al paciente o cuidador qué jeringa utilizar para garantizar que se administra el volumen correcto.

Xaluprine debe tomarse al menos una hora antes o 2 horas después de la leche o productos lácteos.

La 6-mercaptopurina muestra variación diurna en farmacocinética y eficacia. La administración en la noche en comparación con la administración matutina puede disminuir el riesgo de recaída. Por lo tanto, la dosis diaria de Xaluprine debe tomarse en la noche.

Para ayudar a una entrega de dosis precisa y constante al estómago, debe tomarse agua después de cada dosis de Xaluprine.

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Xaluprine debe ser supervisado por un médico u otro profesional de la salud con experiencia en el manejo de pacientes con LLA.

Posología: La dosis se rige por la hematotoxicidad cuidadosamente controlada y debe ser ajustada para adaptarse al paciente individual de acuerdo con el protocolo de tratamiento empleado. Dependiendo de la fase de tratamiento, las dosis iniciales o de destino generalmente varían entre 25-75 mg / m² de área de superficie corporal (BSA) por día, pero debe ser menor en pacientes con actividad enzimática reducida o ausente de Metiltiopurina

Transferase (TPMT). La dosis inicial óptima para pacientes homocigotos deficientes no se ha establecido.

Condición de venta: Venta con Fórmula Médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

Así mismo, en cuanto a la información para prescribir y el folleto de uso el interesado debe colocar el nombre del principio activo o el nombre del producto que se pretende comercializar en Colombia

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 N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.5.8. SULFATO DE ZINC POPS

Expediente : 20130232
Radicado : 2017097695 / 2017183502
Fecha : 15/12/2017
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición:
Cada Sachet contiene 20mg de Sulfato de Zinc

Forma farmacéutica: Gránulos para vía oral

Indicaciones: Coadyuvante en el manejo de la diarrea persistente en niños. Tratamiento y prevención de los estados de deficiencia comprobada de zinc en situaciones de riesgo

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes.

Precauciones y advertencias: Si los síntomas persisten consulte a su médico.

Debe usarse con precaución en pacientes con alteraciones renales. La administración prolongada puede provocar anemia por deficiencia de cobre y

neutropenia, debido a la competencia del zinc y el cobre, a la hora de ser absorbidos por el tracto gastrointestinal

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas debido a sus excipientes.

Reacciones adversas: Los efectos adversos más frecuentes del sulfato de zinc, administrado por vía oral se presentan en el tracto gastrointestinal; incluyen dolor abdominal, dispepsia, náuseas, vómito, diarrea, irritación gástrica y gastritis

Interacciones: Los suplementos de zinc pueden reducir la absorción de cobre, fluoroquinolonas, hierro, penicilinas, tetraciclinas y Dolutegravir

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: Niños mayores de 6 meses y adultos: 20 mg/día (1 Sachet de 20 mg/día) por vía oral, después de los alimentos.
Grupo etario: > de 6 meses.

Condición de venta: Venta Libre

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017133399 emitido mediante Acta No. 02 de 2017, numeral 3.1.5.2 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la Evaluación farmacológica del producto de la referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 02 de 2017 SEM Segunda Parte, numeral 3.1.5.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica puesto el interesado informa que no cuenta con inserto para el producto de la referencia.

Adicionalmente, la Sala complementa el concepto del Acta mencionada en el sentido de indicar que la condición de venta del producto es venta libre.

**3.1.5.9. NITYR COMPRIMIDOS 2 mg
NITYR COMPRIMIDOS 5 mg
NITYR COMPRIMIDOS 10 mg**

Expediente : 20138059
Radicado : 2017180907
Fecha : 12/12/2017
Interesado : Axon Pharma Colombia S.A.S.

Composición:

Cada comprimido contiene 2 mg de Nitisinona
Cada comprimido contiene 5 mg de Nitisinona
Cada comprimido contiene 10 mg de Nitisinona

Forma farmacéutica: Comprimido

Indicaciones: Nitisinona está indicada para el tratamiento de pacientes con diagnóstico confirmado, clínico, genético y paraclínico de tirosinemia tipo 1 (HT1) incluyendo al menos niveles de tirosina y succinil acetona. Este medicamento debe usarse junto con una dieta baja en proteínas, tirosina y fenilalanina.

Este producto debe ser prescrito y supervisado por un especialista en el manejo de pacientes con enfermedades metabólicas, y se debe realizar un seguimiento regular con revisiones periódicas de la evolución del paciente que permita establecer la calidad, eficacia y seguridad de la respuesta

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Las madres que reciben Nitisinona no deben amamantar.

Precauciones y advertencias:

1. Niveles plasmáticos elevados de tirosina, Síntomas oculares, Retraso del Desarrollo y Placas Hiperqueratóticas Nitisinona es un inhibidor de la 4-hidroxifenil-piruvato dioxigenasa, una enzima en la vía metabólica de la tirosina. Por lo tanto, el tratamiento con Nityr puede causar un aumento en los niveles plasmáticos de tirosina en pacientes con HT-1. Mientras tome Nityr mantenga en forma concomitante la reducción en la dieta de tirosina y fenilalanina. No ajuste la dosis de Nityr para disminuir la concentración plasmática de tirosina. Mantenga los niveles plasmáticos de tirosina bajo 500 micromol/L. La restricción inadecuada de la ingesta de tirosina y fenilalanina puede generar aumentos en los niveles plasmáticos de tirosina y niveles más altos de 500 micromol / L pueden generar lo siguiente:

- En pacientes tratados con Nitisinona se han reportado síntomas y signos oculares incluyendo úlceras corneales, pacidades corneales, queratitis, conjuntivitis, dolor de ojo y fotofobia.

Por lo tanto, antes de iniciar el tratamiento con Nityr se debiera hacer un examen oftalmológico incluyendo el examen slit-lamp. Los pacientes que desarrollan fotofobia, dolor de ojo o signos de inflamación tales como enrojecimiento, hinchazón o ardor de ojos durante el tratamiento con Nityr debieran volver a examinarse con el examen slit-lamp y medir inmediatamente las concentraciones plasmáticas de tirosina.

- Grados variables de discapacidad intelectual y retraso en el desarrollo. En aquellos pacientes tratados con Nityr que muestran un cambio abrupto en el estado neurológico, realice una evaluación de laboratorio clínico que incluya la medición de los niveles plasmáticos de tirosina.
- Placas hiperqueratósicas dolorosas en las plantas y las palmas.

En aquellos pacientes con HT-1 tratados Nityr y que están con restricciones dietéticas y que desarrollan niveles de tirosina plasmática elevados, evaluar la ingesta dietaria de tirosina y fenilalanina

2. Leucopenia y Trombocitopenia severa

En estudios clínicos, los pacientes tratados con otra formulación oral de Nitisinona y restricción dietaria desarrollaron leucopenia transitoria (3%), trombocitopenia (3%) o ambos (1,5%). Un paciente que desarrolló leucopenia y trombocitopenia mejoró después de que la dosis de Nitisinona se redujo de 1 mg/kg a 0,5 mg/kg dos veces al día. Ningún paciente desarrolló infecciones o sangrado como resultado de los episodios de leucopenia y trombocitopenia. Monitorear los recuentos de plaquetas y glóbulos blancos durante el tratamiento con Nityr.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más graves notificadas durante el tratamiento con Nitisinona fueron trombocitopenia, leucopenia, porfiria y molestias oculares/visuales asociadas con niveles elevados de tirosina. 14 pacientes experimentaron eventos oculares/visuales. La duración de los síntomas varió de 5 días a 2 años. 6 pacientes presentaron trombocitopenia, 3 de los cuales tenían recuentos de plaquetas 30.000/microL o menores. En 4 pacientes con trombocitopenia, los recuentos de plaquetas regresaron gradualmente a la normalidad (duración hasta 47 días) sin cambio en la dosis de nitisinona. Ningún paciente desarrolló infecciones o sangrado como resultado de los episodios de leucopenia y trombocitopenia Las reacciones adversas más graves notificadas

durante el tratamiento con nitisinona fueron trombocitopenia, leucopenia, porfiria y afecciones oculares / visuales asociadas con niveles elevados de tirosina. Catorce pacientes experimentaron eventos oculares/visuales. La duración de los síntomas varió de 5 días a 2 años. 6 pacientes presentaron trombocitopenia, de los cuales 3 tuvieron recuentos de plaquetas 30.000/microL o menores. En 4 pacientes con trombocitopenia, los recuentos de plaquetas regresaron gradualmente a la normalidad (duración hasta 47 días) sin cambio en la dosis de Nitisinona. Ningún paciente desarrolló infecciones o sangrado como resultado de los episodios de leucopenia y trombocitopenia.

Los pacientes con HT-1 tienen un mayor riesgo de desarrollar crisis porfíricas, neoplasias hepáticas e insuficiencia hepática que requieren un trasplante hepático. Estas complicaciones de HT-1 se observaron en pacientes tratados con Nitisinona durante una mediana de 22 meses durante el ensayo clínico (trasplante hepático 13%, insuficiencia hepática 7%, neoplasias hepáticas malignas 5%, neoplasias hepáticas benignas 3%, porfiria 1%).

Las reacciones adversas notificadas en menos del 1% de los pacientes incluyeron muerte, convulsiones, tumor cerebral, encefalopatía, hiperquinesia, cianosis, dolor abdominal, diarrea, enantema, hemorragia gastrointestinal, melena, enzimas hepáticas elevadas, agrandamiento del hígado, hipoglicemia, septicemia y bronquitis.

Interacciones:

Si Nityr es co-administrado con fármacos que son metabolizados por CYP2C9, puede ser necesario supervisión adicional debido a un potencial aumento de exposición sistémica de estas drogas. El riesgo es dependiente del sustrato 2C9 particular y su perfil de reacción adversa

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis de inicio recomendada de Nityr es 0,5 mg/kg oral 2 veces al día. Redondear hasta la dosis más cercana que pueda administrarse utilizando las dosis de los comprimidos disponibles.

Titular la dosis para cada paciente individualmente según necesidad basándose en la respuesta bioquímica y/o clínica.

Para pacientes, incluyendo pacientes pediátricos, que tengan dificultad para tragar los comprimidos intactos, Nityr puede ser desintegrada en agua y administrada usando una jeringa. Si los pacientes pueden tragar alimentos semi-sólidos, Nityr

puede ser molido y mezclado con puré de manzana. La administración de Nityr con otros líquidos o alimentos no ha sido estudiada y no se recomienda.

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
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017180907
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2017180907

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

- **Justificar la realización del estudio in vivo con la concentración de 10 mg, dado que en guías internacionales como las de FDA se evidencia que el estudio se debe realizar con 20 mg.**
- **Especificar el tamaño de lote con el que se realizó el estudio in vivo, además de indicar cuál es el tamaño del lote industrial. Tenga en cuenta que 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.**
- **Allugar el certificado de análisis de calidad, incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto en estudio como para el de referencia en el estudio in vivo. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.**

- 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, tanto para realización del estudio *in vivo* (Etapa clínica-estadística, Etapa bioanalítica), como para el estudio *in vitro* (Etapa analítica).
- Adjuntar la carta de aprobación del protocolo de investigación por parte de un comité de ética certificado.
- Allegar la validación de la metodología analítica completa para metodologías Bioanalíticas, incluyendo los datos primarios, el protocolo y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema. Esta validación debe incluir como mínimo: Selectividad, efecto Carry over (Efecto memoria), límite de detección, evaluación del Límite de cuantificación LLOQ, curva de calibración (Linealidad), precisión, repetibilidad, precisión intermedia, exactitud, integridad de la dilución, efecto Matriz, estabilidad (estabilidad a largo plazo, estabilidad a corto plazo, estabilidad de ciclos de congelación y descongelación, estabilidad de las soluciones stock analito y estándar interno, estabilidad de las soluciones de trabajo analito y estándar interno, estabilidad analito en las muestras procesadas, estabilidad analito en el instrumento) y Recuperación.
- Allegar los resultados analíticos obtenidos del análisis de las muestras del estudio *in vivo*, correspondientes a: Relación de muestras analizadas y cromatogramas de las mismas (20%).
- Allegar los datos primarios obtenidos para cada individuo en una tabla, relacionando individuo, número de muestra y concentración del analito.

- **Allegar las curvas de concentración sanguínea individual vs tiempo, trazados en escala lineal/lineal y escala log/lineal para cada individuo participante del estudio.**
- **Allegar los perfiles de disolución con los datos completos a los tres pHs (1,2; 4,5; 6,8). Incluir la metodología y preparación de los medios de disolución respectivos.**
- **Allegar los certificados de análisis de calidad, incluyendo la prueba de potencia para los lotes utilizados en el estudio invitro.**
- **Allegar la validación de los perfiles de disolución completa para cada uno de los tres pHs (1,2; 4,5; 6,8), allegando los datos primarios y respuestas instrumentales (20%).**

3.1.6. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1. LOVIR R

Expediente : 20120811
Radicado : 2016182011/2017075488/20181059512
Fecha : 27/03/2018
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada Tableta Recubierta contiene 400 mg de lopinavir + 100 mg de ritonavir

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

Idealmente, la selección de un régimen de terapia antirretroviral debe ser individualizado, de acuerdo a las necesidades de cada paciente, teniendo en cuenta factores como tolerabilidad, régimen de dosificación diaria y cantidad de tabletas a tomar, interacción con otros medicamentos, resistencia primaria a

fármacos, comorbilidades asociadas, perspectiva futura de embarazo, y otros factores tales como la conservación de los medicamentos y su costo (1).

Los inhibidores de proteasa potenciados, como la combinación lopinavir/ritonavir, en combinación con otros antirretrovirales, usualmente dos inhibidores nucleótidos de la transcriptasa reversa, están indicados para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos, adolescentes y niños, tanto en pacientes naïve como en pacientes con exposición previa a otros antirretrovirales.

En pacientes adultos naïve, lopinavir/ritonavir (q.d o b.i.d) en conjunción con tenofovir fumarato y emtricitabina o lamivudina es un tratamiento alternativo, así como en combinación con abacavir y lamivudina o emtricitabina (esta última combinación solo en pacientes con HLA-B5701 negativo).

En pacientes pediátricos ≥ 14 días de vida postnatal, y menores de 3 años de edad, es tratamiento preferido de primera línea, independientemente del estado de exposición a los inhibidores no nucleótidos de la transcriptasa inversa Lopinavir/ritonavir puede ser utilizado alternativamente, diario o dos veces al día como monoterapia en pacientes con intolerancia a los ITIAN, o resistencia a TARGA (1), o ante documentada frecuente interrupción de esta terapia (13), y aun como terapia de mantenimiento (14), siempre y cuando no exista historia de falla virológica con inhibidores de proteasa, la carga viral haya permanecido al menos durante seis meses en nivel indetectable (<50 copias/mm³) (13), y no tengan infección crónica con virus de hepatitis B (13).

Contraindicaciones:

Dado que lopinavir/ritonavir es un inhibidor de la CYP3A, no debe ser coadministrado con fármacos que dependan de esta vía enzimática para su eliminación, por el riesgo de incremento de sus niveles plasmáticos a niveles potencialmente nocivos y aun letales. Así mismo, está contraindicada su utilización con otros inhibidores de proteasa, por la potencial reducción en las concentraciones de lopinavir a niveles que comprometan su efectividad virológica, y conlleven aún resistencia directa y cruzada.

Lopinavir/ritonavir esta así mismo contraindicado en pacientes con hipersensibilidad demostrada (particularmente del tipo Stevens-Johnson o eritema multiforme) a sus componentes, y en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Tabla 1. Medicamentos contraindicados en coadministración con lopinavir/ritonavir

Clase	Producto	Efecto
-------	----------	--------

Antagonistas de receptores alfa-1 adrenérgicos	Alfluzosina	Riesgo de hipotensión
Anitiarrítmicos	Amiodarona	Riesgo de arritmias u otros EA serios
Antibióticos	Ácido fusídico	Incremento en niveles plasmáticos del antibiótico
Antihistamínicos	Astemizol, terfenadina	Riesgo de arritmias
Antipsicóticos/neurolépticos	Pimozida	Riesgo de eventos adversos hematológicos serios
	Quetiapina	Riesgo de coma
Alcaloides ergotamínicos	Dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Riesgo de vasoespasmos e isquemia en extremidades y otros tejidos
Procinéticos gastrointestinales	Cisaprida	Riesgo de arritmias
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Lovastatina, Simvastatina	Riesgo de miopatía y rabdomiólisis
Inhibidores de la	Avanafil	Aumento 13 veces de su ABC

fosfodiesterasa	Sildenafil	Riesgo de hipotensión, síncope, anomalías visuales y erección prolongada
	Vardenafil	Incremento en niveles plasmáticos
Hipnótico-sedantes	Midazolam oral, triazolam	Riesgo de sedación extrema y aún depresión respiratoria
Productos herbales	St. John's Wort	Reducción de las concentraciones plasmáticas de lopinavir/ritonavir

Precauciones y advertencias:

Con la administración de lopinavir/ritonavir se ha observado la aparición de pancreatitis, incluyendo la asociada a elevaciones marcadas de los triglicéridos como factor de riesgo, que per se está ya incrementado en pacientes con VIH avanzado. Así, síntomas como náuseas, vómitos, dolor abdominal o normalidades en los parámetros de laboratorio (lipasa, amilasa), deben llevar a considerar como diagnóstico pancreatitis y evaluar la suspensión del tratamiento con lopinavir/ritonavir.

En pacientes con hepatitis B o C concomitante, o elevación preexistente de las transaminasas, se incrementa el riesgo de descompensación hepática con lopinavir/ritonavir, presentándose reportes de disfunción hepática, incluso fatal, en especial en pacientes con VIH avanzado, polimedicados y en el contexto de hepatitis crónica o cirrosis, así como con evidencia de elevación de las transaminasas, con o sin elevación de la bilirrubina.

Por lo tanto, se debe realizar monitoreo de laboratorio de función hepática antes de iniciar la terapia y durante el tratamiento con lopinavir/ritonavir. También se han reportado, en estudios posmercado, anomalías de la conducción cardíaca con lopinavir/ritonavir, con prolongación del intervalo QT y torsión de punta.

Por lo tanto, lopinavir/ritonavir no debe ser administrado en pacientes con anomalías congénitas del intervalo QT o condiciones (como hipokalemia) o medicaciones que propicien su prolongación.

Lopinavir/ritonavir debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedad estructural cardíaca, anomalías de la conducción, enfermedad isquémica o cardiomiopatías, así como en coadministración con bloqueadores de los canales de calcio, beta bloqueadores, digoxina y atazanavir, dado que se ha reportado prolongación del intervalo PR en algunos pacientes, incluso reportes aislados de bloqueo aurículo ventricular de segundo y tercer grado.

En estudios posmercado, se han observado casos de diabetes mellitus de novo, exacerbación de diabetes preexistente, hiperglicemia, e incluso cetoacidosis, en pacientes con VIH recibiendo inhibidores de la proteasa (2,3), requiriendo aun iniciación o ajuste de insulina o agentes hipoglicemiantes orales (2,3), por lo cual es recomendable el monitoreo de parámetros glicémicos durante el tratamiento con lopinavir/ritonavir (2).

En asociación con la terapia antirretroviral, se ha reportado el síndrome de reconstitución inmune, desarrollando una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas residuales o indolentes (p.e Mycobacterium avium, citomegalovirus, neumonía por Pneumocystis jirovecii, o tuberculosis), con condiciones clínicamente serias que ameriten tratamiento, y que en general se desarrollan en las primeras semanas a meses de terapia, así como, de manera más variable, desórdenes autoinmunes como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barré.

El tratamiento con lopinavir/ritonavir ha resultado en incremento en las concentraciones séricas de colesterol total y triglicéridos, razón por la cual se recomienda el monitoreo paraclínico de los parámetros lipídicos antes y durante la terapia, así como un manejo apropiado de las dislipidemias de estar presentes, teniendo en cuenta las interacciones con los fármacos inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

En pacientes con hemofilia A y B y VIH tratados con inhibidores de la proteasa, se ha reportado incremento del riesgo de sangrado, hematomas de piel espontáneos y aun hemartrosis, si bien una relación causal directa no ha sido establecida.

Dado que el clearance renal de lopinavir/ritonavir es insignificante, no se espera un incremento de sus concentraciones en pacientes con insuficiencia renal.

En pacientes con leve a moderada alteración de la función hepática, se ha observado un incremento en aproximadamente 30 % de la exposición a lopinavir, que sin embargo no se espera sea de relevancia clínica. Sin embargo, dado que lopinavir/ritonavir es principalmente metabolizado en el hígado, se debe tener precaución.

Embarazo y lactancia:

Es importante tener en cuenta el tratamiento antirretroviral en pacientes gestantes con VIH, para reducir consecuentemente el riesgo de transmisión vertical al feto, considerando tanto los estudios preclínicos en animales como los estudios observacionales desde la experiencia clínica(4).

Los datos disponibles en la vigilancia posmercado, desde la base de Registro de Antirretrovirales en el Embarazo, teniendo como base la información en 1000 pacientes expuestas a lopinavir/ritonavir, no han mostrado diferencia en el riesgo de defectos de nacimiento en comparación con el riesgo general de 2.7 % en la población de referencia, por lo cual en términos clínicos el riesgo de malformaciones en humanos se considera improbable.

Al decidir la iniciación de tratamiento con lopinavir/ritonavir en el embarazo, se debe considerar la apropiada dosis, y en particular, que la dosificación quaque die no está recomendada.

Con respecto a la lactancia, los estudios en animales han revelado que lopinavir se excreta en la leche; debe ser seguida la regla general de no recomendar la lactancia en madres con VIH por el riesgo de transmisión de la infección.

Reacciones adversas:

Desde estudios fase II y IV, en más de 2600 pacientes, en variados regímenes de tratamiento con lopinavir/ritonavir, algunos incluyendo ITIAN y ITINN, los eventos adversos más reportados fueron diarrea, náuseas y vómito, especialmente al inicio del tratamiento, así como posible redistribución grasa y anomalías de los lípidos, tales como hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, que pueden presentarse en fases más avanzadas del tratamiento. Los eventos adversos reportados llevaron a la discontinuación en alrededor de 7 % de los sujetos en los distintos ensayos.

La incidencia de diarrea, en estudios evaluados a las 48 y a las 96 semanas, fue significativamente mayor en la dosificación una vez al día de lopinavir/ritonavir (16 %) en comparación con el esquema de dos veces al día (5 %) ($p < 0.05$).

A continuación se resumen los eventos adversos, de carácter al menos moderado a severo, reportados tanto en los estudios clínicos con lopinavir/ritonavir, como desde los estudios posmercado, y teniendo en cuenta los clasificados como muy comunes ($> 1/10$), y comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) y de incidencia desconocida (no estimado desde los datos disponibles)(4), con su respectiva frecuencia relativa reportada (que no representa el riesgo de la presentación del evento):

Tabla 2. Eventos adversos reportados para lopinavir/ritonavir (3,4)

Sistema	Evento adverso reportado	Clasificación ⁽⁴⁾	Frecuencia relativa ⁽³⁾
Gastrointestinal	Diarrea	Muy común	19.5 %
	Nausea	Muy común	10.3 %
	Dolor abdominal (epigástrico e hipogástrico)	Común	6.1 %
	Pancreatitis	Común	1.7 %
	Gastroenteritis y colitis	Común	2.5 %
	Distensión abdominal	Común	1.3 %
	Reflujo gastrointestinal	Común	1.5 %
	Dispepsia	Común	2.0 %
Infecciones	Infecciones del tracto respiratorio superior	Muy común	13.9 %
	Infecciones de piel (celulitis, foliculitis, forúnculos)	Común	3.3 %

	Infecciones del tracto respiratorio inferior	Común	7.7 %
Sistema hematopoyético y linfático	Anemia	Común	2.1 %
	Leucopenia o neutropenia	Común	1
	Linfadenopatía	Común	1.3 %
Sistema Inmunológico	Hipersensibilidad (urticaria y angioedema)	Común	2.7 %
	Síndrome de reactivación inmune	Poco común	0.1 %
Desordenes metabólicos y nutricionales	Desordenes de la glicemia (incluyendo diabetes mellitus)	Común	1.1 %
	Hipertrigliceridemia	Común	6.2 %
	Hipercolesterolemia	Común	7.4 %
	Disminución de peso	Común	2.3 %
	Disminución del apetito	Común	2.0 %

Sistema Nervioso Central	Cefalea (Incluida migraña)	Común	6.3 %
	Neuropatía (incluyendo periférica)	Común	2.0 %
	Mareo	Común	1.7 %
	Insomnio	Común	3.8 %
Sistema Cardiovascular	Hipertensión	Poco común	1.8 %
	Trombosis venosa profunda	Poco común	0.7 %
Desordenes hepatobiliares	Hepatitis (incluyendo aumento de enzimas hepáticas)	Común	3.5 %
	Esteatosis hepática	Poco común	0.1 %
Piel	Rash (incluyendo Maculopapular, dermatitis, eczema, prurito)	Común	3.8 %
	Sudores nocturnos	Común	1.6 %
	Lipodistrofia (incluyendo emaciación facial)	Sin dato	2.2 %

Sistema musculoesquelético y tejido conectivo	Mialgias	Común	1.8 %
	Dolor musculoesquelético (incluyendo artralgia y dolor lumbar)	Común	6.4 %
	Debilidad muscular	Común	1.3 %
Sistema genitourinario	Disminución de la depuración de creatinina	Poco común	1.2 %
	Nefritis	Poco común	0.1 %
Sistema reproductivo	Disfunción eréctil	Común	1.7 %
	Desordenes menstruales	Común	1.7 %
General	Fatiga (incluida astenia)	Común	7.6 %
Psiquiátricos	Ansiedad	Común	3.9 %

Interacciones:

Las interacciones de lopinavir/ritonavir son significativas en términos de su cantidad y magnitud, pudiendo resultar en reacciones adversas, aun potencialmente fatales, y en pérdida de la eficacia terapéutica y emergencia de resistencia (1), por lo cual se recomienda evaluación cuidadosa antes de iniciar el tratamiento y en la coadministración de otros medicamentos.

Es importante señalar que los estudios no demuestran una interacción clínicamente significativa entre lopinavir/ritonavir y desipramina, pitavastatina, pravastatina, estavudina, lamivudina, omeprazol, raltegravir o ranitidina, así como no se espera interacción con dapsona, trimetopim/sulfametoxazol, azitromicina, eritromicina o fluconazol.

Tabla 3. Interacciones medicamentosas de lopinavir/ritonavir

Clase	Medicamento	Efecto farmacológico	Observaciones clínicas
Inhibidores de Proteasa	Fosamprenavir/ritonavir	↓ amprenavir ↓ lopinavir	Incremento en tasas de eventos adversos, dosis seguras y eficaces no establecidas en esta coadministración
	Indinavir	↑ indinavir	Reducir indinavir a 600 mg b.i.d
	Nelfinavir	↑ nelfinavir ↓ lopinavir	No administrar LPV/r q.d con nelfinavir

	Saquinavir	↑ saquinavir	Dosis de saquinavir 1000 mg b.i.d en coadministración con LPV/r
Antagonista de CCR5	Maraviroc	↑ Maraviroc	Dosis de maraviroc 150 mg
Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa	Etravirina	↓ Etravirina	No requiere ajuste de dosis
	Efavirenz	↓ lopinavir	Incrementar dosis de LPV/r, b.i.d; no debe ser administrada q.d
	Nevirapina	↓ lopinavir	Incrementar dosis de LPV/r, b.i.d; no debe ser administrada q.d
	Delavirdina	↑ lopinavir	Dosis no establecida
	Rilpivirina	↑ rilpivirina	No requiere ajuste de dosis
Inhibidores nucleósidos de la	Didanosina		Administrar sin los alimentos las tabletas de LPV/r

transcriptasa reversa	Tenofovir	↑ tenofovir	Monitoreo para reacciones adversas con tenofovir
	Abacavir	↓ abacavir	Por inducción de la glucuronidación, significancia clínica desconocida
	Zidovudina	↓ zidovudina	Por inducción de la glucuronidación, significancia clínica desconocida
Antiarrítmicos	Amiodarona, lidocaina sistémica, quinidina	↑ antiarrítmicos	Precaución y de ser posible monitoreo de concentración de antiarrítmicos

Terapia contra el cáncer	Vincristina, vinblastina, dasatinib, nilotinib	↑ agentes anticáncer	Potencial aumento de eventos adversos de agentes anticáncer; con vincristina y vinblastina, considerar temporal suspensión de LVP/r ante efectos gastrointestinales o hematológicos
Anticoagulantes	Warfarina, rivaroxaban	↑ rivaroxaban	Monitorizar INR (International Normalized Ratio), evitar uso con rivaroxaban
Anticonvulsivantes	Lamotrigina, valproato	↑ lamotrigina ↓ valproato	Puede requerirse aumento de dosis de lamotrigina y valproato; ideal monitorizar concentraciones
Antidepresivos	Bupropión	↓ bupropion y metabolitos activos	Monitorizar respuesta clínica a bupropión

	Trazodona	↑ trazodona	Vigilar efectos adversos tales como náusea, mareo, hipotensión y síncope, considerar reducir dosis de trazodona
Antibióticos	Claritromicina	↑ claritromicina	Ajuste de dosis en 50 % a 75 % en pacientes con alteración renal
Antifúngicos	Ketoconazol, itraconazol, voriconazol	↑ ketoconazol ↑ itraconazol ↓ voriconazol	No se recomienda sin embargo incrementar dosis de ketoconazol e itraconazol
Antigotosos	Colchicina	↑ colchicina	No se recomienda el uso de colchicina concomitantemente a LPV/r en insuficiencia renal. Ajuste de esquemas en profilaxis de gota

Antimicobacteriales	Rifabutina	↑ rifabutina	Reducir dosis de rifabutina al menos en 75 %
	Rifampicina	↓ lopinavir	Posible pérdida de respuesta virológica y emergencia de resistencia
Benzodiazepinas	Midazolam parenteral	↑ midazolam	Monitoreo estrecho de sedación y depresión respiratoria
Anticonceptivos	Etinilestradiol	↓ etinilestradiol	Recomendados métodos alternativos o complementarios de contracepción
Corticosteroides	Budesonina, dexametasona, prednisona	↓ lopinavir ↑ glucocorticoides	Reducción de efectividad de LPV/r, considerar mayor posibilidad de efectos sistémicos de glucocorticoides a largo plazo

Bloqueadores de los canales de calcio dihidropiridínicos	Felodipina, nifedipina, nicardipina	↑ bloqueadores de calcio dihidropiridínicos	Precaución y monitoreo clínico
Antagonistas de los receptores de endotelina	Bosentan	↑ bosentan	Iniciar bosentan una vez al día o interdiario según tolerabilidad; iniciar LPV/r tras discontinuación de bosentan al menos por 36 horas, reasumir bosentan a los 10 días
Inhibidores de la Proteasa de VHC	Boceprevir	↓ lopinavir ↓ boceprevir	No se recomienda su coadministración
	Simeprevir	↑ simeprevir	No se recomienda su coadministración

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Atorvastatina, rosuvastatina	↑ atorvastatina ↑ rosuvastatina	Utilizar atorvastatina en la menor dosis necesaria; titular rosuvastatina cuidadosamente y hasta la mínima dosis necesaria (máx. 10 mg q.d)
Inmunosupresores	Ciclosporina, tacrolimus, sirolimus	↑ inmunosupresores	Monitorizar niveles terapéuticos de inmunosupresores
Esteroides nasales o inhalados	Fluticasona, budesonida	↑ glucocorticoides	No recomendado su uso a menos que el beneficio supere con mucho el riesgo de efectos sistémicos de glucocorticoides
Agonistas betadrenérgicos de acción prolongada	Salmeterol	↑ salmeterol	No se recomienda su coadministración; riesgo de eventos cardiovasculares, prolongación del QT, palpitaciones y taquicardia sinusal

Analgésicos narcóticos	Metadona, fentanyl	↑ fentanyl ↓ metadona	Aumentar dosis de metadona; monitoreo estrecho por efectos adversos incluyendo depresión respiratoria potencialmente fatal
---------------------------	-----------------------	--------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario: Lopinavir/ritonavir puede ser administrada con o sin las comidas. Las tabletas deben ser ingeridas, nunca masticadas o partidas.

La dosis estándar recomendada de lopinavir/ritonavir es de 400/100 mg dos veces al día. En pacientes con menos de 3 mutaciones asociadas a lopinavir(1,3,4), este inhibidor de proteasa potencializado puede ser administrado, como monoterapia, con dos tabletas en una sola toma para alcanzar 800/200 mg al día.

Se debe tener en cuenta que el régimen diario no se recomienda en combinación con carbamazepina, fenobarbital, o fenitoína, ni en combinación con efavirenz, nevirapina o nelfinavir (en este caso la dosis sugerida es de 500/125 mg, dos tabletas 200/50 mg + 1 tableta 100/25 mg b.i.d), o en pacientes gestantes, en las que el régimen b.i.d es siempre el indicado.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2018010923 del 14 de Marzo de 2018, con el fin de revocar la decisión de negar dicha evaluación Farmacológica. Así mismo se re-evalúe el concepto emitido en acta No. 07 de 2017SEM numeral 3.1.6.1., de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del INVIMA, donde se menciona: “el interesado aporta información que justifica la dosificación pero no su forma farmacéutica ni su uso en

monoterapia”, al respecto emitimos nuestros argumentos: Laboratorios Legrand en aras de contribuir a la salud de los pacientes colombianos con VIH/SIDA, considera importante, pertinente, y científicamente sustentado, el incluir la concentración de Lopinavir/Ritonavir de 400/100 mg, en la forma farmacéutica tableta recubierta, en las normas farmacológicas, teniendo en cuenta los siguientes hechos:

1. Según evidencia la Guía de Práctica Clínica de VIH del Ministerio de Salud y Protección Social de 2014, los costos en la atención de pacientes afectados por VIH y SIDA, aumentan progresivamente, dada la aparición de eventos graves relacionados con los estados más avanzados de la enfermedad (ejemplo: servicios de hospitalización por infección oportunista)
2. Existe una asociación clara y directa entre la falta de cumplimiento y la obtención de peores resultados en salud. Se ha demostrado a su vez que la incidencia de eventos en salud en VIH y SIDA tiene como factor muy importante las bajas tasas de adherencia al tratamiento, que lleva a reducir la persistencia, y que trae como consecuencia el mantenimiento de cargas virales altas, pobre respuesta inmunológica, y progresión de la patología y aparición de sus temidas complicaciones.
3. Es bien sabido además que las tasas de adherencia a los tratamientos crónicos son bajas; de hecho, y a pesar de la heterogeneidad, la adherencia a los antiretrovirales en el mundo se estima entre el 40 al 90%, y Colombia no es ajeno a este problema. Por ello, el informe de la situación actual de VIH de la cuenta de alto costo de 2015 en Colombia, menciona que la adherencia es parte fundamental de la contención de costos y de la mejoría de la calidad de vida del paciente con VIH
4. La meta de acuerdo a la OPS, la OMS y ONU-SIDA es llegar a 90-90-90 para el 2020, es decir, subir a 90% el número de personas que conozcan su diagnóstico con VIH, incrementar al 90% los pacientes que están bajo tratamiento antirretroviral, y que el 90% de los pacientes que están bajo tratamiento tenga carga viral suprimida o indetectable. Esta meta, de por sí desafiante, no podrá ser alcanzada si no se generan estrategias que permitan maximizar la adherencia a la terapia antirretroviral.
5. Un factor importante que conduce al incumplimiento o falta de adherencia es la complejidad del régimen terapéutico del paciente, que produce asimismo un aumento de la probabilidad de error en la toma de la medicación. Por ello, la simplificación del tratamiento aumenta la adherencia del paciente a la terapia y de este modo la probabilidad de resultados positivos, en especial en tratamientos crónicos, como se

constituye actualmente la terapia Antirretroviral. En específico, estudios en TAR dan cuenta de la importancia de generar un abanico de opciones de tratamiento que contemplen dosificaciones óptimas, simplicidad, durabilidad, aplicabilidad universal, acceso, y seguridad y eficacia a largo plazo.

6. Más aún, un extenso metanálisis de ensayos clínicos controlados⁵, con la inclusión de 6312 pacientes, demuestra que una alta carga de tabletas se asocia a más bajas tasas de adherencia ($p=0,004$), y peores resultados en supresión virológica ($p<0,0001$), tanto en regímenes QD como BID, demostrando también que la adherencia mejora con el tiempo cuando la dosificación es posible con menos tabletas e incluso una sola vez al día.
7. En este mismo sentido de la simplificación terapéutica, muchos otros estudios muestran que en pacientes con VIH/SIDA el régimen de tableta única frente a régimen de tableta múltiple se asocia con mayores tasas de adherencia, reducción de hospitalización e incluso mayores tasas de pacientes con carga viral indetectable.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica la negación emitida en el concepto del Acta No. 04 de 2018 SEM, numeral 3.1.6.2., puesto que el interesado no allega el estudio de bioequivalencia solicitado para soportar el producto de la referencia.

**3.1.6.2. ATORVASTATINA 40 mg + ÁCIDO FENOFÍBRICO 135 mg
ATORVASTATINA 20 mg + ÁCIDO FENOFÍBRICO 135 mg**

Expediente : 20123994
Radicado : 2017028099/2017134538
Fecha : 18/09/2017
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Laboratorios Legrand S.A.

Composición:

- Cada Cápsula contiene: Atorvastatina 40 mg + Ácido Fenofíbrico 135 mg.
- Cada Cápsula contiene: Atorvastatina 20 mg + Ácido Fenofíbrico 135 mg.

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Indicado como tratamiento complementario a la dieta y del manejo no farmacológico (como ejercicio, pérdida de peso), en pacientes con Hiperlipidemia mixta con riesgo cardiovascular elevado cuando los Triglicéridos y el Colesterol HDL no están adecuadamente controlados.

Contraindicaciones:

- Insuficiencia renal severa (Clearance de creatinina <30 mL/min)
- Pacientes con enfermedad Hepática (incluyendo cirrosis biliar y función hepática persistentemente anormal no explicada) e Insuficiencia Hepática o con elevaciones injustificadas y persistentes de las transaminasas séricas que superen el triple del valor máximo de normalidad.
- Enfermedad de la vesícula biliar
- Pancreatitis Aguda o crónica, excepto la Pancreatitis Aguda causada por hipertrigliceridemia severa
- Reacción fotoalérgica o fototóxica conocida durante el tratamiento con fibratos o ketoprofeno.
- Durante el embarazo, la lactancia y en mujeres en edad fértil que no empleen medidas anticonceptivas adecuadas
- Hipersensibilidad a uno de los principios activos (ácido fenofibríco, fenofibrato, atorvastatina), fenofibrato o cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

La combinación de estatinas con fibratos incrementa en forma mínima la miopatía, por ejemplo la última guía Europea Task Force 2016 de dislipidemia, menciona que pesar que existe un aumento del riesgo de miopatía cuando se combinan estatinas y otros fibratos como fenofibrato este tipo de riesgo es mínimo, de tal manera que el beneficio es mayor, el médico tratante debe individualizar el riesgo en cada paciente:

Pacientes ancianos (> 70 años)

La elección de la dosis para los pacientes ancianos se debe realizar con base en la función renal. La eficacia y seguridad en mayores de 70 años, utilizando las dosis recomendadas, son similares a las observadas en la población general.

Función Renal alterada

El tratamiento del ácido Fenofibríco debe ser iniciado a una dosis de 45 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (Clearance de creatinina de 30 a 80 mL/min) y sólo se debe aumentar después de la evaluación de los efectos en la función renal y los niveles de colesterol a estas dosis. Se debe

evitar el uso en pacientes con alteraciones severas de la función renal. No es necesario un ajuste de la dosis para la Atorvastatina.

Función Hepática Alterada

La combinación No se ha estudiado pacientes con enfermedad hepática. La atorvastatina se puede utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática y esta contraindicada en pacientes con enfermedad hepática activa. Debe utilizarse con precaución en pacientes que consuman cantidades importantes de alcohol y/o con antecedentes de enfermedad hepática.

Población Pediátrica

No está recomendado para su uso en niños menores de 18 años de edad debido a la falta de información de seguridad y de eficacia.

El uso de atorvastatina en niños se limita a un pequeño número de pacientes (edades 4 - 17 años) con dislipidemias graves, como hipercolesterolemia familiar homocigota. No se han evaluado los datos de seguridad en el crecimiento en esta población

Toxicidad Muscular

El riesgo de toxicidad muscular severa puede estar incrementado si el fenofibrato o el ácido Fenófibrico es usado concomitantemente con inhibidores de la HMG CoA reductasa. La Atorvastatina, como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, puede afectar en raras ocasiones al músculo esquelético y producir mialgia, miositis y miopatía que pueden progresar a rhabdomiolisis, una patología potencialmente mortal caracterizada por elevados niveles de creatina quinasa (CK) (> 10 veces el valor máximo de normalidad), mioglobulinemia y mioglobulinuria que puede producir insuficiencia renal.

Se debe usar con precaución esta combinación de terapias y los pacientes deben ser controlados estrictamente para detectar signos de toxicidad muscular.

Estudios específicos en voluntarios sanos han demostrado la ausencia de interacción farmacocinética clínicamente relevante con agentes reductores de lípidos como los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (atorvastatina, fluvastatina, paravastatina, rosuvastatina y simvastatina) y ezetimibe, sin embargo no se puede descartar la existencia de una interacción farmacodinámica.

A pesar que no se ha establecido ningún beneficio de la combinación Atorvastatina y Ácido Fenófibrico en mortalidad cardiovascular por encima de los ya demostrados para la monoterapia con estatinas, ni la mortalidad en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, si reduce más los triglicéridos y aumenta los HDL,

adicionalmente es importante señalar que los estudios observacionales demuestran claramente que el riesgo de toxicidad relacionada con el músculo es significativamente menor con la combinación de atorvastatina más ácido fenofibrato en comparación con la terapia de otras estatinas en combinación con gemfibrozilo^{26, 31, 32}

Antes de comenzar el tratamiento

Esta combinación se debe prescribir con precaución en aquellos pacientes con factores que pueden predisponer a la aparición de rabdomiolisis. Antes de comenzar el tratamiento con estatinas y/o Ácido Fenófibrico, se deben determinar los niveles de CK en las siguientes situaciones:

Insuficiencia renal

Hipotiroidismo

Antecedentes personales o familiares de enfermedades musculares hereditarias

Antecedentes de toxicidad muscular por una estatina o un fibrato

Antecedentes de enfermedad hepática y/o cuando se consuman cantidades substanciales de alcohol

En ancianos (mayores de 70 años), la necesidad de estas determinaciones se debería valorar dependiendo de la existencia de otros factores predisponentes para el desarrollo de rabdomiolisis

Situaciones en las que se puede producir un aumento en los niveles plasmáticos, como interacciones y en poblaciones especiales, incluyendo subpoblaciones genéticas.

En todas las circunstancias enumeradas anteriormente, debe valorarse el riesgo del tratamiento frente a su posible beneficio y, se recomienda la vigilancia clínica del paciente.

Si inicialmente los niveles de CK se encuentran significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad), el tratamiento no debe instaurarse.

Determinación de la creatina quinasa

Los niveles de creatina quinasa (CK) no se deben determinar después de realizar un ejercicio físico intenso o en presencia de una causa alternativa que pueda explicar un incremento de la CK, ya que esto dificulta la interpretación del resultado.

Si inicialmente los valores de CK están significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad), la determinación deberá repetirse de 5 a 7 días más tarde para confirmar estos resultados.

Durante el tratamiento

Debe indicarse a los pacientes que comuniquen rápidamente cualquier dolor, calambres o debilidad muscular, especialmente si se acompaña de fiebre y malestar.

Si estos síntomas se presentan en pacientes que están en tratamiento con atorvastatina o ácido Fenófibrico, se deben determinar sus niveles de CK. Si estos niveles resultan significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad) el tratamiento se debe interrumpir.

En los casos en los que los síntomas sean severos y supongan molestias diarias para el paciente, se debe valorar la interrupción del tratamiento, incluso aunque los niveles de CK se encuentren elevados ≤ 5 veces el valor máximo de normalidad.

Si los síntomas desaparecen y los niveles de CK se normalizan, se puede considerar a criterio médico la reintroducción de atorvastatina/ácido Fenófibrico o bien la de otra estatina alternativa, a dosis más bajas y bajo estrecha vigilancia del paciente.

Debe interrumpirse el tratamiento con atorvastatina, si se produce una elevación clínicamente significativa de los niveles de CK (> 10 veces el valor máximo de normalidad), o si se diagnostica o sospecha rabdomiolisis

Tratamiento concomitante con otros medicamentos

El riesgo de rabdomiolísis aumenta cuando se administra de forma concomitante atorvastatina con ciertos medicamentos que pueden incrementar su concentración plasmática, como inhibidores potentes de la CYP3A4 o proteínas transportadoras (por ejemplo, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc).

El riesgo de miopatía, también puede verse incrementado, por el uso concomitante de gemfibrozilo y otros derivados del ácido fibrico, eritromicina, niacina y ezetimiba. Se deben considerar, cuando sea posible, terapias alternativas (que no interactúen), en lugar de estos medicamentos.

En los casos en los que la administración conjunta de estos medicamentos con atorvastatina sea necesaria, debe valorarse con cuidado el beneficio y el riesgo. Durante el tratamiento con medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, se recomienda una dosis máxima de atorvastatina más baja. Además, en el caso de potentes inhibidores de la CYP3A4, debe considerarse una dosis inicial de atorvastatina más baja y se recomienda el seguimiento clínico de estos pacientes.

No se recomienda el uso concomitante de atorvastatina y ácido fusídico, por tanto puede considerarse la interrupción temporal del tratamiento con atorvastatina durante la terapia con ácido fusídico.

Enfermedad pulmonar intersticial

Excepcionalmente se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente en tratamientos a largo plazo.

Los síntomas que presenta pueden incluir disnea, tos no productiva y empeoramiento general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente padece enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas.

Prevención del ictus mediante una reducción intensiva de los niveles de colesterol (SPARCL)

En un análisis post-hoc de los subtipos de ictus en pacientes sin enfermedad coronaria (EC) que habían padecido recientemente un ictus o un accidente isquémico transitorio (AIT), se observó que había una mayor incidencia de ictus hemorrágico en aquellos pacientes en tratamiento con atorvastatina 80 mg en comparación con placebo.

Este incremento del riesgo se observó especialmente en pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar en el momento de la inclusión en el estudio. Para pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar, el balance beneficio riesgo de atorvastatina 80 mg es incierto, y se habrá de considerar cuidadosamente el potencial riesgo de ictus hemorrágico antes de iniciar el tratamiento.

No se recomienda el uso de esta combinación a dosis de 80 mg.

Reacciones Adversas: Músculo Esquelético

Los fibratos y las estatinas aumentan el riesgo de miositis o miopatía, y han sido asociados con rhabdomiolisis.

La información proveniente de estudios observacionales sugiere que el riesgo de rhabdomiolisis se incrementa cuando los fibratos son coadministrados con una estatina.

El riesgo de toxicidad severa parece aumentar en pacientes ancianos y en pacientes con diabetes, insuficiencia renal o hipotiroidismo.

Función Renal

Elevaciones reversibles en los niveles séricos de creatinina se han reportado en pacientes que reciben Ácido Fenofibrato como monoterapia o co-administrado con estatinas, como también en pacientes en tratamiento con fenofibrato.

Las elevaciones en la creatinina sérica fueron generalmente estables en el tiempo sin evidencia de aumento continuo de la creatinina plasmática con la terapia a largo plazo y tendía a regresar a los niveles basales luego de la discontinuación del tratamiento.

Se desconoce el significado clínico de estas observaciones.

Función Hepática La administración como monoterapia o co-administrado con dosis bajas a moderadas de estatinas se ha asociado con incrementos en las transaminasas plasmáticas (AST/SGOT o AL T/SGPT).

La hepatitis hepatocelular y hepatitis crónica activa observada con la terapia con fenofibrato se ha reportado después de exposiciones de semanas o varios años. En casos extremadamente raros, se ha reportado cirrosis en asociación con hepatitis crónica activa.

Pancreatitis Se ha reportado pancreatitis en pacientes que toman medicamentos de la clase de los fibratos.

Este hecho puede representar una falla de eficacia en pacientes con hipertrigliceridemia severa, un efecto directo del fármaco, o un fenómeno secundario mediado a través de cálculos biliares o de la formación de sedimento con obstrucción del conducto biliar común.

Colelitiasis El Ácido Fenofibrato como fenofibrato, clofibrato y gemfibrozil, puede causar un aumento de la excreción de colesterol en la bilis y por lo tanto dar lugar a la colelitiasis.

Interacciones:

Gemfibrozilo/derivados del ácido fíbrico

El uso de fibratos se ha asociado ocasionalmente con acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabdomiolísis.

El riesgo estos acontecimientos puede aumentar con la administración concomitante de derivados del ácido fíbrico y atorvastatina. Si su administración concomitante no puede evitarse, debe utilizarse la dosis más baja posible de atorvastatina para alcanzar el objetivo terapéutico y debe monitorizarse adecuadamente al paciente

Ezetimiba

El uso de ezetimiba en monoterapia se asocia con acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabdomiolísis. El riesgo de esos acontecimientos puede por tanto estar aumentado con el uso concomitante de ezetimiba y atorvastatina. Se recomienda una adecuada monitorización clínica de estos pacientes.

Anticoagulantes Orales.

Se debe tener precaución cuando es administrado en conjunto con anticoagulantes orales cumarínicos. Se puede potenciar los efectos anticoagulantes de estos agentes ocasionando prolongación del tiempo de protrombina/INR.

El control frecuente del tiempo de protrombina/INR y el ajuste de dosis del anticoagulante oral está recomendado hasta que el tiempo de protrombina/INR se ha estabilizado a fin de prevenir complicaciones hemorrágicas.

Warfarina

En un ensayo clínico en pacientes que recibían tratamiento crónico con Warfarina, la administración concomitante de 80 mg al día de atorvastatina con Warfarina produjo una pequeña reducción de aproximadamente 1,7 segundos en el tiempo de protrombina durante los primeros 4 días de tratamiento, que volvió a la normalidad en 15 días de tratamiento con atorvastatina.

Aunque solo se han notificado muy raros casos de interacciones clínicamente significativas con anticoagulantes, debe determinarse el tiempo de protrombina antes de iniciar el tratamiento con atorvastatina en pacientes que reciban anticoagulantes cumarínicos y con una frecuencia suficiente al inicio del tratamiento para asegurar que no se produce una alteración significativa del tiempo de protrombina.

Una vez que se haya determinado el tiempo de protrombina, podrán monitorizarse los tiempos de protrombina a los intervalos normalmente recomendados para los pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos.

Si se cambia la dosis o se interrumpe el tratamiento con atorvastatina, debe repetirse el mismo procedimiento.

El tratamiento con atorvastatina no se ha asociado con hemorragias o cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no reciben anticoagulantes.

Ciclosporina

Debido a que la ciclosporina puede producir nefrotoxicidad con disminución del clearance de creatinina y aumento en la creatinina sérica, y dado que la excreción renal es la primera vía de eliminación de los fármacos de la clase de los fibratos existe riesgo de interacción de una interacción que produzca deterioro de la función renal.

Se deben considerar cuidadosamente los beneficios y riesgos de usar esta combinación con inmunosupresores y otros agentes potencialmente nefrotóxicos debe ser cuidadosamente considerada, empleándose la dosis efectiva mínima.

Ácido fusídico

No se han realizado estudios de interacción con atorvastatina y el ácido fusídico. Como con otras estatinas, en la experiencia pos-comercialización cuando atorvastatina y ácido fusídico se han administrado concomitantemente, se han notificado acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabdomiolisis. Se desconoce el mecanismo de esa interacción. Debe monitorizarse cuidadosamente a los pacientes y podría ser adecuada la interrupción del tratamiento con atorvastatina.

Hipoglicemiantes Orales.

En voluntarios sanos, no se demostraron interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes entre fenofibrato o ácido Fenófibrico y rosiglitazone, metformina o glimepirida. No se requiere ajustar las dosis.

Glitazonas.

Algunos casos de reducción paradójica reversible del Colesterol HDL han sido reportados durante la administración concomitante de fenofibrato y glitazonas. Por lo tanto, se recomienda controlar el Colesterol HDL si uno de estos componentes

es agregado al otro y también detener el tratamiento si el colesterol HDL es muy bajo.

Agentes Gastrointestinales.

En voluntarios sanos, no se han demostrado interacciones farmacocinéticas entre fenofibrato o ácido fenofibrico y omeprazol.

Sistema Enzimático Citocromo P450.

Estudios in vitro en los que se usaron microsomas hepáticos humanos indican que el ácido fenofibrico no es un inhibidor de las isoformas del citocromo (CYP) P450 CYP3A4, CYP206, CYP2E1 o CYP1A2. Es un inhibidor débil de CYP2C8, CYP2C19 y CYP2A6, y un inhibidor leve a moderado de CYP2C9 a concentraciones terapéuticas.

La Atorvastatina se metaboliza por la vía del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y es sustrato de las proteínas transportadoras, como por ejemplo, el transportador hepático OATP1B1.

La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de la CYP3A4 o de proteínas transportadoras puede producir niveles elevados de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y un aumento del riesgo de miopatía.

El riesgo también puede estar aumentado por la administración concomitante de atorvastatina con otros medicamentos con potencial para inducir miopatía, como derivados del ácido fibrico y ezetimiba.

Inhibidores de la CYP3A4

Los inhibidores potentes de la CYP3A4 han demostrado que producen concentraciones notablemente elevadas de atorvastatina. Debe evitarse en lo posible, la administración concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiropentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc). En los casos que no pueda evitarse la administración concomitante de estos medicamentos con atorvastatina, se debe considerar el uso de dosis inicial y máxima inferiores de atorvastatina y se recomienda el adecuado seguimiento clínico del paciente.

Los inhibidores moderados de la CYP3A4 (por ejemplo, eritromicina, diltiazem, verapamilo y fluconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de

atorvastatina. Se ha observado un aumento en el riesgo de miopatía con el uso de eritromicina en combinación con estatinas.

No se han realizado estudios de interacción para evaluar los efectos de amiodarona o verapamilo sobre atorvastatina. Se sabe que tanto amiodarona como verapamilo inhiben la actividad de la CYP3A4 y que su administración concomitante con atorvastatina puede llevar a una mayor exposición a atorvastatina. Por tanto, debe considerarse una dosis máxima de atorvastatina más baja y se recomienda el adecuado seguimiento clínico del paciente cuando se usa con inhibidores moderados de la CYP3A4. Se recomienda el adecuado seguimiento clínico tras el inicio o tras un ajuste de dosis del inhibidor.

Inductores de la CYP3A4

La administración conjunta de atorvastatina con inductores del citocromo P450 3A4 (por ejemplo, efavirenz, rifampicina, hierba de San Juan) puede reducir de forma variable las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

Debido al mecanismo de interacción doble de la rifampicina, (inducción del citocromo P450 3A4 e inhibición del transportador OATP1B1 del hepatocito), se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, ya que la administración de atorvastatina tras la administración de rifampicina se ha asociado con una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

Sin embargo, se desconoce el efecto de rifampicina sobre las concentraciones de atorvastatina en los hepatocitos, no obstante, si no se puede evitar la administración concomitante, se debe monitorizar cuidadosamente la eficacia en los pacientes.

Inhibidores de las proteínas transportadoras

Los inhibidores de las proteínas transportadoras (por ejemplo, ciclosporina) pueden aumentar la exposición sistémica a atorvastatina. Se desconoce el efecto de la inhibición de los transportadores hepáticos sobre las concentraciones de atorvastatina en el hepatocito.

Si su administración concomitante no puede evitarse, se recomienda la reducción de la dosis y el seguimiento clínico de la eficacia

Digoxina

Cuando se administraron conjuntamente con dosis múltiples de digoxina y 10 mg de atorvastatina, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario de digoxina aumentaron ligeramente.

Los pacientes tratados con digoxina deben ser monitorizados de forma adecuada.

Anticonceptivos orales

La administración conjunta de atorvastatina con anticonceptivos orales produjo un aumento de las concentraciones plasmáticas de noretindrona y etinil estradiol

Vía de administración: Se administra por vía oral

Dosificación y Grupo etario:

Según fórmula médica

Los pacientes sometidos a una dieta adecuada para reducir niveles de lípidos antes de recibir Atorvastatina/Acido Fenofibrico como monoterapia, y deben continuar con la dieta durante el tratamiento.

La dosis diaria de atorvastatina se toma en una única toma y se puede administrar a cualquier hora con o sin las comidas.

Los niveles plasmáticos de lípidos deben ser controlados periódicamente. La dosis debe individualizarse de acuerdo a los niveles basales de Colesterol.

La dosis máxima del ácido Fenofibrico es de 135 mg una vez al día. La dosis inicial habitual de la atorvastatina es de 10 mg una vez al día. El ajuste de la dosis debe hacerse a intervalos de 4 semanas. La dosis máxima de atorvastatina es de 40 mg una vez al día.

La coadministración con la dosis máxima (80 mg) de atorvastatina no ha sido evaluada en estudios clínicos y debe ser evitada a menos que se espere que los beneficios superen a los riesgos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: N/A

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017010563 del 08 de Septiembre de 2017 emitido con base en el concepto del Acta No. 14 de 2017 Numeral 3.1.4.3.,

con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inseto allegado bajo número 2017134538 (Folios 83 a 88)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.6.3. NEUROBION® 5000

Expediente : 20134084
Radicado : 2017137377/20181070600
Fecha : 12/04/2018
Interesado : Merck S.A
Fabricante : Merck S.A

Composición: Cada tableta recubierta contiene 100mg de Mononitrato de tiamina (B1) + 100mg de Clorhidrato de piridoxina (B6) + 5000mcg de Cianocobalamina (B12)

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Tratamiento y prevención de la neuropatía periférica y deficiencia de vitaminas B1, B6 y B12.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes

Precauciones y advertencias: La administración de megadosis de piridoxina se ha relacionado con la presentación de síndromes neuropáticos, los cuales revierten al suspender el tratamiento

Reacciones adversas: Trastornos del sistema inmunológico (frecuencia no conocida): Reacciones de hipersensibilidad como sudoración, taquicardia, reacciones de la piel con prurito y urticaria.

Trastornos gastrointestinales (frecuencia no conocida): malestar gastrointestinal, como náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal.

Trastornos renales y urinarios (frecuencia no conocida): cromaturia (orina rojiza aparece durante las primeras 8 horas después de la administración y generalmente se normaliza en 48 horas)

Interacciones: La vitamina B6 puede disminuir el efecto de L-DOPA. Antagonistas de la piridoxina como la isoniazida, cicloserina, penicilamina o hidralazina pueden disminuir la eficacia de la vitamina B6. El uso prolongado de diuréticos de asa como la furosemida puede acelerar la eliminación y así disminuir los niveles séricos de vitamina B1. El uso prolongado de antiácidos puede conllevar a una deficiencia de vitamina B12

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: 1 o 2 tabletas recubiertas al día adulto

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018003345 emitido con base en el concepto del Acta No. 07 de 2017 Numeral 3.1.6.3., con el fin de continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva concentración para el producto de la referencia e inclusión en Normas Farmacológicas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 07 de 2017 SEM, numeral 3.1.6.3., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica del producto de la referencia, por cuanto lo presentado corresponde a una disertación teórica sobre la fisiología y el déficit de las vitaminas que hacen parte de la asociación propuesta y hace conclusiones sin un soporte clínico válido. Como evidencia hace alusión a dos estudios descriptivos abiertos sin grupo control, uno de los cuales fue en pacientes diabéticos, sobre el que no presenta mayor información. Así mismo, acude también a una guía de tratamiento de la diabetes en la que no se recomienda la asociación propuesta, en su lugar recomienda dar suplemento de vitamina B12 en los pacientes diabéticos en los que se presente deficiencia de esta vitamina. Los estudios allegados no son soporte suficiente debido a su diseño no hay como distinguir el efecto del medicamento del efecto placebo y del curso natural de la condición.

3.1.6.4. ALGESTAR

Expediente : 20142518
Radicado : 20181054502
Fecha : 21/03/2018
Interesado : Procaps S.A.
Fabricante : Procaps S.A.

Composición:

Cada Cápsula de Gelatina Blanda con cubierta entérica contiene vitamina a palmitato 1.700.00 UI/g equivalente a vitamina a 2664 UI, tiamina mononitrato (vitamina b1) 3 mg, riboflavina (vitamina b2) 3,4 mg, piridoxina clorhidrato (vitamina b6) 10 mg, vitamina b12 (cianocobalamina) 2,2 mcg, ascorbato de sodio equivalente ácido ascórbico 70 mg, vitamina d3 1.000.000 UI/g equivalente a vitamina d3 1000 UI, nicotinamida 17 mg, Ácido fólico 600 mcg, Carbonato de calcio pesado (40% ca) equivalente a calcio 125mg, Bisgliscinato ferroso 20 % equivalente a hierro 30 mg, óxido de zinc (80,35 % zn) equivalente a zinc 15 mg, dl- alfatocoferil acetato equivalente a vitamina E 10 UI, ácidos omega 3 fish oil tg 68% (8/60) equivalente a: EPA 23,5 mg, DHA 200 mg

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda de Gelatina con cubierta entérica

Indicaciones: Complemento multivitamínico prenatal.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, a la soja, los cacahuets o a algunos de los excipientes.

Precauciones y advertencias: El exceso de Retinol causa alteraciones de las membranas biológicas cuando la cantidad que se ingiere excede la capacidad de unión a la proteína de unión del Retinol (RBP), produciendo dolor, fragilidad ósea, piel seca, alopatía, anorexia e irritabilidad. La hipervitaminosis D puede causar calcificación excesiva de los huesos y tejidos blandos.

Se debe considerar la ingesta de las mismas vitaminas de otras fuentes incluyendo complementos alimenticios y medicaciones concomitantes.

La tiamina y/o piridoxina pueden producir resultados falsamente positivos en las determinaciones de urobilinógeno que utilizan el reactivo de Ehrlich.

La nicotinamida puede producir sustancias fluorescentes que causan falsas elevaciones en algunas determinaciones fluorimétricas de catecolaminas urinarias.

Los pacientes con diabetes mellitus deben tener precaución por el contenido nicotinamida, que podrían interferir en los niveles de glucosa.

En caso de úlcera péptica se requiere precaución por el contenido de nicotinamida.

Los pacientes con nefrolitiasis o urolitiasis deben tener precaución cuando emplean suplementos vitamínicos ya que el calcio, ácido ascórbico y vitamina D pueden tener efecto en la formación de cálculos.

El uso de Ácidos omega 3 no excluye la necesidad de vigilancia, generalmente necesaria en esta clase de pacientes pues puede aumentar el tiempo de sangría.

Debe considerarse el aumento del tiempo de sangría en pacientes con un alto riesgo de hemorragia (a causa de traumatismo grave, cirugía, etc.).

Reacciones Adversas:

Se han reportado náuseas, vómitos, diarrea, hepatotoxicidad, lesiones dérmicas, taquicardia e hipertensión, rubor y sensación de calor en cara, cuello y oídos después del tratamiento con niacinamida. En algunas ocasiones, la vitamina C puede incrementar la excreción de oxalato y producir nefrolitiasis y llevar hemólisis a pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa. Altas dosis de piridoxina se han asociado a neuropatía. El uso de riboflavina se ha asociado a orina amarilla-naranja o decoloración de la orina. Grandes dosis de tiamina se han asociado a prurito y dolor; rara vez, a reacciones anafilácticas. Diarrea, dolor abdominal y constipación se reportan con dosis elevadas de hierro.

Interacciones:

Vitamina A

La absorción de vitamina A en el tubo digestivo se reduce en presencia de neomicina, colestiramina o parafina líquida.

Existe un aumento del riesgo de hipervitaminosis A si esta vitamina se coadministra con retinoides sintéticos tales como acitretina, isotretinoína y tretinoína.

Vitamina D3

Si se coadministra vitamina D con diuréticos tiazídicos y calcio, aumenta el riesgo de hipercalemia.

En pacientes tratados simultáneamente con estos fármacos deben controlarse las concentraciones plasmáticas de calcio.

Vitamina E

Diversos fármacos intervienen en la absorción de Vitamina E, entran los que se encuentran la Colestiramina, el Colestipol y el Orlistat. Unas dosis altas de Vitamina E pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes orales.

Vitamina C

El ácido ascórbico aumenta la absorción de hierro en los estados de déficit de hierro.

Tiamina

La tiamina puede verse reducida por el uso a largo plazo con los siguientes medicamentos: fenitoína, penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, derivados de las tetraciclinas, diuréticos de asa, fluoroquinolonas, derivados de sulfonamidas y trimetoprim.

Riboflavina

Niveles de Riboflavina son disminuidos por las interacciones con los antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas, anticonceptivos orales y medicamentos contra la malaria.

Nicotinamida

Cuando el ácido nicotínico se administra simultáneamente con estatinas existe el riesgo de desarrollo de miopatía o rabdomiólisis. El ácido nicotínico aumenta los requerimientos de insulina o de hipoglucemiantes orales.

Piridoxina

La Piridoxina reduce los efectos de la Levodopa, pero esto no se observa si también se administra un inhibidor de la dopa descarboxilasa. La Piridoxina reduce la actividad de la altretamina. También se ha descrito que disminuye las concentraciones séricas de fenobarbital. Son numerosos los fármacos que aumentan las necesidades de Piridoxina; estos fármacos son la isoniazida, penicilamina y los anticonceptivos orales.

Ácido Fólico

Los estados carenciales de folato los producen cierto número de fármacos, incluidos antiepilépticos, anticonceptivos orales, fármacos antituberculosos, alcohol y antagonistas del ácido fólico como aminopterina, metotrexato, pirimetamina, trimetoprima y sulfamidas.

El ácido fólico no debe utilizarse con un antagonista del ácido fólico tales como metotrexato, ya que puede anular el efecto del antagonista. El ácido fólico aumenta la toxicidad, tal como la acción antineoplásica, de fluorouracilo, especialmente en el tracto gastrointestinal.

Vitamina B12

La neomicina, el ácido aminosalicílico, los antagonistas de los receptores H2 de la histamina y la colchicina reducen la absorción de la vitamina B12 en el tubo digestivo. La administración concurrente de anticonceptivos orales puede reducir las concentraciones séricas.

Las concentraciones séricas pueden disminuir mediante el uso de anticonceptivos orales. Cloranfenicol parenteral puede atenuar el efecto de la vitamina B12 en la anemia.

Hierro

Las sales de hierro no se absorben bien por vía oral, y la comida puede deteriorar aún más su absorción.

Las sustancias que contienen calcio y magnesio, incluidos antiácidos y suplementos minerales, bicarbonatos, carbonatos, oxalatos o fosfatos, también pueden deteriorar la absorción de este mineral mediante la formación de complejos insolubles.

De forma similar, la absorción tanto de sales de hierro como de tetraciclinas disminuye cuando se administran simultáneamente por vía oral. Si se requiere tratamiento con ambos fármacos, debe transcurrir un intervalo de 2 a 3 horas entre la administración de ambos.

Algunas sustancias, como el ácido ascórbico y el ácido cítrico, aumentan la absorción de este mineral.

Zinc

La absorción de zinc disminuye con los suplementos de hierro, penicilamina, preparados con fósforo y tetraciclinas. Los suplementos de zinc reducen la absorción de cobre, fluoroquinolonas, hierro, penicilamina y tetraciclinas.

Calcio

Se ha producido hipercalcemia cuando las sales se administran junto a diuréticos tiazídicos o la vitamina D. El salvado disminuye la absorción gastrointestinal de calcio y por lo tanto puede disminuir la eficacia de los suplementos de calcio. Los corticoides reducen también la absorción de calcio.

El calcio aumenta los efectos de los glucósidos digitalicos sobre el corazón y pueden provocar intoxicación digitalica.

Las sales de calcio reducen la absorción de otros fármacos como bifosfonatos, fluoruros, algunas fluoroquinonas y tetraciclinas, por lo que se recomienda espaciar al menos 3 horas la administración.

Acidos Omega-3

Los acidos omega-3 tienden a aumentar el tiempo de sangría. Acidos omega-3 se ha administrado conjuntamente con warfarina sin que se hayan producido complicaciones hemorrágicas. No obstante, ha de controlarse el tiempo de protrombina al administrar Acidos omega-3 conjuntamente con warfarina o al suspenderse el tratamiento con Acidos omega-3.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: 1 cápsula al día tomada con el almuerzo

Condición de venta: Venta Libre

Historial comercial: No Reporta

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 para Nueva Concentración e Inclusión en Normas Farmacológicas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar con evidencia clínica la real utilidad y seguridad de las concentraciones de los componentes en el preparado para el uso propuesto, por cuanto la información anexada no permite demostrar la real eficacia y seguridad.

La Sala no encuentra suficiente justificación para el uso propuesto ya que debe existir una indicación específica en los déficits de vitaminas que contiene el producto y deben allegar los estudios que demuestren la eficacia y seguridad de la actual composición en la población propuesta.

3.1.6.5. NEUMOTROPIO

Expediente : 20132185
Radicado : 2017118277
Fecha : 18/08/2017
Interesado : Exeltis S.A.S.

Composición: Cada cápsula dura con polvo para inhalación contiene 15.6 microgramos de bromuro de tiotropio, equivalente a 13 microgramos de tiotropio.

La dosis liberada es de 10 microgramos de tiotropio por cápsula.

Forma farmacéutica: Cápsulas duras para inhalación

Indicaciones: Tiotropio está indicado como tratamiento de mantenimiento broncodilatador para aliviar los síntomas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo bromuro de tiotropio, a la atropina o sus derivados, p.ej. ipratropio u oxitropio, o a alguno de los excipientes, incluyendo la lactosa monohidrato que contiene proteínas de la leche de vaca.

Precauciones y advertencias: El bromuro de tiotropio, como broncodilatador de mantenimiento de administración una vez al día, no debería ser utilizado para el tratamiento inicial de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como tratamiento de rescate.

Después de la administración de bromuro de tiotropio polvo para inhalación, pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad inmediata.

Dada su actividad anticolinérgica, el bromuro de tiotropio debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga.

Al igual que otros medicamentos inhalados, puede causar broncoespasmo paradójico con un incremento inmediato de sibilancias y dificultad para respirar tras la inhalación. El broncoespasmo paradójico responde frente a un broncodilatador de acción rápida y debe tratarse inmediatamente. Se debe interrumpir el uso de Tiotropio inmediatamente, examinar al paciente y administrar un tratamiento alternativo, si es necesario.

El tiotropio se debe utilizar con precaución en pacientes con infarto de miocardio reciente, hace menos de 6 meses; cualquier arritmia inestable o que ponga en riesgo la vida; arritmia cardíaca que requiera intervención o un cambio en el tratamiento farmacológico; hospitalización debido a fallo cardíaco (New York Heart Association (NYHA) Clase III o IV) en el año previo. Estos pacientes se excluyeron de los ensayos clínicos y pueden verse afectados por el mecanismo de acción anticolinérgico.

En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min), el bromuro de tiotropio sólo debe utilizarse si el beneficio esperado supera el riesgo potencial, ya que la concentración plasmática aumenta cuando la función renal está disminuida. No existe experiencia a largo plazo en pacientes con insuficiencia renal grave.

Debe advertirse a los pacientes que eviten la introducción del polvo del medicamento en los ojos. Se les debe indicar que ello puede provocar o empeorar un glaucoma de ángulo estrecho, dolor o molestia ocular, visión borrosa transitoria, halos visuales o imágenes coloreadas, junto con enrojecimiento ocular por congestión de la conjuntiva y edema de la córnea. Si aparece cualquier combinación de estos síntomas oculares, los pacientes deben interrumpir el uso de bromuro de tiotropio y consultar inmediatamente un especialista.

La sequedad de boca, observada con el tratamiento anticolinérgico, a largo plazo puede asociarse con caries dental.

El bromuro de tiotropio no debe utilizarse con una frecuencia superior a una vez al día.

Cada cápsula contiene 18 mg de lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben usar este medicamento.

Puede provocar reacciones alérgicas en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca

Reacciones adversas: Muchas de las reacciones adversas listadas pueden atribuirse a las propiedades anticolinérgicas del bromuro de tiotropio.

Las frecuencias asignadas a las reacciones adversas que se listan a continuación se basan en las tasas de incidencia bruta de las reacciones adversas (es decir, acontecimientos atribuidos a bromuro de tiotropio) observadas en el grupo tratado

con tiotropio (9.647 pacientes) obtenidas de un conjunto de 28 ensayos clínicos controlados con placebo, con periodos de tratamiento de 4 semanas a cuatro años.

La frecuencia se define utilizando el siguiente convenio:

Muy frecuentes (> 1/10); frecuentes (> 1/100, < 1/10); poco frecuentes (> 1/1.000, < 1/100); raras (>1/10.000, < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por Órganos y Sistemas /Término preferente MedDRA	Frecuencia
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u> Deshidratación	No conocida
<u>Trastornos del sistema nervioso</u> Mareo Cefalea Alteraciones del gusto Insomnio	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente
<u>Trastornos oculares</u> Visión borrosa Glaucoma Aumento de la presión intraocular	Poco frecuente Rara Poco frecuente
<u>Trastornos cardiacos</u> Fibrilación auricular Taquicardia supraventricular Taquicardia Palpitaciones	Poco frecuente Rara Rara Poco frecuente
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u> Faringitis Disfonía Tos Broncoespasmo Epistaxis Laringitis Sinusitis	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara Rara

<u>Trastornos gastrointestinales</u> Sequedad de boca Reflujo gastroesofágico Estreñimiento Candidiasis orofaríngea Obstrucción intestinal, incluyendo íleo paralítico Gingivitis Glositis Disfagia Estomatitis Náuseas Caries dental	Frecuente Poco frecuente frecuente Poco frecuente frecuente Poco frecuente frecuente Rara Rara Rara Rara Rara
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, trastornos del sistema inmunológico</u> Exantema Urticaria Prurito Hipersensibilidad (incluyendo reacciones inmediatas) Angioedema Reacción anafiláctica Infección cutánea, úlcera cutánea Sequedad de piel	Poco frecuente frecuente Rara Rara Rara Rara No conocida No conocida No conocida
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u> Tumefacción de las articulaciones	No conocida
<u>Trastornos renales y urinarios</u> Disuria Retención de orina	Poco frecuente

Reacciones alérgicas

El excipiente lactosa puede contener trazas de las proteínas de la leche que puede provocar reacciones alérgicas en pacientes con hipersensibilidad grave o con alergia a la proteína de la leche de vaca.

Se debe interrumpir el uso del bromuro de tiotropio inmediatamente si se produce una reacción de hipersensibilidad o reacción alérgica. El paciente debe ser tratado de la manera habitual.

Broncoespasmo paradójico

Al igual que con otros medicamentos inhalados, puede provocar broncoespasmo paradójico con un incremento repentino de las sibilancias y dificultad para respirar inducidos por la inhalación. El broncoespasmo paradójico responde frente a un broncodilatador de acción rápida y debe tratarse inmediatamente. Se debe

interrumpir el uso de bromuro de tiotropio inmediatamente, examinar al paciente y administrar un tratamiento alternativo, si es necesario.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En ensayos clínicos controlados, las reacciones adversas observadas generalmente fueron efectos adversos anticolinérgicos como la sequedad de boca, que ocurrió en aproximadamente un 4% de los pacientes.

En 28 ensayos clínicos, la sequedad de boca provocó el abandono en 18 de los 9.647 pacientes tratados con tiotropio (0,2%).

Reacciones adversas graves relacionadas con los efectos anticolinérgicos incluyen glaucoma, estreñimiento y obstrucción intestinal, incluyendo íleo paralítico así como retención de orina.

Otra población especial

Con la edad pueden aumentar los efectos anticolinérgicos.

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 Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

Interacciones: Aunque no se han llevado a cabo estudios formales de interacción con otros fármacos, bromuro de tiotropio polvo para inhalación ha sido utilizado conjuntamente con otros medicamentos sin evidencia clínica de interacciones. Estos fármacos incluyen los broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas y corticoides orales e inhalados, utilizados habitualmente para el tratamiento de la EPOC.

El uso de agonistas β_2 de acción prolongada (LABA) o corticosteroides inhalados (ICS) no se ha visto que altere la exposición a tiotropio.

La administración simultánea de bromuro de tiotropio con otros anticolinérgicos no ha sido estudiada y, por tanto, no se recomienda

Vía de administración: Vía inhalatoria

Dosificación y Grupo etario:

Dosis recomendada

Adultos de 18 años de edad y mayores:

Inhalación del contenido de una cápsula mediante el inhalador Zephyr, una vez al día y a la misma hora. No debe superarse la dosis recomendada.

La dosis liberada de una cápsula (10 microgramos) es suficiente y es la dosis estándar para el tratamiento con Tiotropio.

Las cápsulas de Tiotropio son para inhalación exclusivamente, y no deben ingerirse. Las cápsulas de Tiotropio sólo deben inhalarse con el inhalador Zephyr.

Poblaciones especiales

Los pacientes de edad avanzada pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada.

Los pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina > 50 ml/min) pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada. Para pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min)

Los pacientes con insuficiencia hepática pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada.

Población pediátrica

Tiotropio no debe utilizarse en niños o adolescentes menores de 18 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia. No se dispone de datos.

No existe un uso relevante para el bromuro de tiotropio en población pediátrica para la indicación de EPOC.

No se ha establecido la seguridad y eficacia del bromuro de tiotropio en niños y adolescentes menores de 18 años con fibrosis quística. No se dispone de datos.

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 concentración
- Estudio de biodisponibilidad comparativa

- Inserto versión Mayo 2016
- Información para prescribir versión Mayo 2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.6.6. ESBRIET®

Expediente : 20124794
Radicado : 2017037118
Fecha : 22/12/2017
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:

- Cada capsula dura contiene 534 mg de pirfenidona
- Cada capsula dura contiene 801 mg de pirfenidona

Forma Farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Esbriet (pirfenidona) está indicado para tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) leve a moderada en adultos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Uso concomitante de fluvoxamina.

Insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal.

Insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que precise diálisis

Advertencias y precauciones: Función hepática

Se han referido casos de elevación de la concentración de ALT y de AST más de 3 veces por encima del LSN en pacientes que recibían tratamiento con Esbriet. En raras ocasiones esto se asoció a elevaciones concomitantes de la bilirrubina. Se deben realizar pruebas de la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes de comenzar el tratamiento con Esbriet, a intervalos mensuales durante los 6 primeros meses y posteriormente cada 3 meses. Si produce una elevación

importante de las aminotransferasas hepáticas, se debe ajustar la dosis de Esbriet o suspender el tratamiento siguiendo las pautas del apartado 2.2 Posología y forma de administración. En pacientes con elevaciones confirmadas de la concentración de ALT, AST o bilirrubina durante el tratamiento, quizá sea preciso ajustar la dosis.

Reacción y exantema por fotosensibilidad

Durante el tratamiento con Esbriet se debe evitar o reducir al mínimo la exposición a la luz solar directa (incluidas las lámparas de luz ultravioleta). Se debe indicar a los pacientes que utilicen a diario un protector solar eficaz, que vistan ropa que los proteja de la exposición solar y que eviten usar medicamentos conocidos por causar fotosensibilidad. Se les debe indicar también que informen al médico si presentan síntomas de reacción o exantema por fotosensibilidad. Puede ser preciso ajustar la dosis o suspender temporalmente el tratamiento en caso de reacción o exantema por fotosensibilidad

Reacciones adversas: La seguridad de Esbriet se ha evaluado en 623 pacientes de tres estudios clínicos de fase III [8]. La tabla 1 resume las reacciones adversas que se han notificado en asociación con el uso de Esbriet en ensayos clínicos.

En este apartado se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$).

Tabla 1: Reacciones adversas en pacientes tratados con Esbriet en ensayos clínicos [8]

Reacción adversa (MedDRA)	Esbriet (n = 623)	
Clase de órganos y sistemas	Todos los grados (%)	Categoría de frecuencia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Anorexia	13,0%	Muy frecuente
Disminución del peso	10,1%	Muy frecuente
Disminución del apetito	8,0%	Frecuente
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	10,4%	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	22,0%	Muy frecuente
Mareos	18,0%	Muy frecuente
Disgeusia	5,8%	Frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Dispepsia	18,5%	Muy frecuente
Náuseas	36,1%	Muy frecuente
Diarrea	25,8%	Muy frecuente
Dolor abdominal	6,3%	Frecuente
Vómitos	13,3%	Muy frecuente
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	11,1%	Muy frecuente
Trastornos hepato biliares		

ALT elevada	3,2%	Frecuente
AST elevada	2,7%	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Reacción de fotosensibilidad	9,3%	Frecuente
Exantema	30,3%	Muy frecuente
Prurito	7,9%	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgias	10,0%	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	26,0%	Muy frecuente
Astenia	6,4%	Frecuente

Interacciones: La pirfenidona es metabolizada principalmente por el CYP1A2, y en menor grado por otras formas del citocromo P450, como CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1.

Fluvoxamina e inhibidores del CYP1A2

En un estudio de fase I, la administración conjunta de Esbriet y fluvoxamina (un inhibidor potente del CYP1A2 que también tiene efectos inhibidores de otras isoformas del citocromo P450 [CYP2C9, 2C19 y 2D6]) hizo que la exposición a la pirfenidona aumentara 4 veces en sujetos no fumadores

Esbriet está contraindicado en pacientes bajo tratamiento concomitante con fluvoxamina. Se suspenderá la administración de fluvoxamina antes de iniciar el tratamiento con Esbriet y durante el mismo, debido al aclaramiento reducido de la pirfenidona.

Extrapolaciones in vitro e in vivo indican que los inhibidores potentes y selectivos del CYP1A2 pueden aumentar la exposición a la pirfenidona aproximadamente de 2 a

4 veces. Si no se puede evitar el uso concomitante de Esbriet y de un inhibidor potente y selectivo del CYP1A2, la dosis de Esbriet debe reducirse a 801 mg al día (267 mg tres veces al día). Se vigilará estrechamente a los pacientes para detectar la aparición de reacciones adversas asociadas al tratamiento con Esbriet. Se suspenderá el tratamiento con Esbriet si fuera preciso.

La coadministración de Esbriet y 750 mg de ciprofloxacino (un inhibidor moderado y selectivo del CYP1A2) aumentó la exposición a la pirfenidona en un 81% [6]. Si no se puede evitar la administración de ciprofloxacino en dosis de 750 mg 2 veces al día, se reducirá la dosis de Esbriet a 1602 mg al día (534 mg, 3 veces al día). Esbriet debe usarse con precaución cuando se administre ciprofloxacino en una dosis de 250 mg o 500 mg 1 o 2 veces al día.

Se usará Esbriet con cautela en pacientes que reciban otros inhibidores moderados del CYP1A2.

Durante el tratamiento con Esbriet, se evitará administrar fármacos o combinaciones de fármacos que sean inhibidores moderados o potentes del CYP1A2 y además de una o más de las isoformas del citocromo P450 que intervienen en el metabolismo de la pirfenidona (es decir, CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1).

Tabaco e inductores del CYP1A2

Un estudio de interacciones de fase I evaluó el efecto del tabaco (inductor del CYP1A2) en la farmacocinética de Esbriet. La exposición a la pirfenidona fue un 50% menor en los fumadores que en los no fumadores. El consumo de tabaco puede inducir la producción de enzimas hepáticas y, en consecuencia, aumentar el aclaramiento de Esbriet y reducir la exposición al mismo. Durante el tratamiento con Esbriet se evitará usar concomitantemente inductores potentes del CYP1A2, como el tabaco, puesto que se ha observado una relación entre el consumo de tabaco y la posible inducción del CYP1A2. Se debe recomendar a los pacientes que dejen de tomar inhibidores potentes del CYP1A2, que dejen de fumar antes de comenzar el tratamiento con pirfenidona y no fumen durante el mismo.

En el caso de los inductores moderados del CYP1A2 (por ejemplo: omeprazol), el uso concomitante puede dar lugar, en teoría, a una disminución de las concentraciones plasmáticas de pirfenidona.

La coadministración de medicamentos que sean inductores potentes tanto del CYP1A2 como de las otras isoformas del citocromo P450 que intervienen en el metabolismo de la pirfenidona (por ejemplo: rifampicina) puede dar lugar a una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de la pirfenidona. Siempre que sea posible se evitará administrar estos medicamentos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario: Método de administración

Esbriet debe ingerirse entero con agua y tomarse con alimentos para reducir la posibilidad de náuseas y mareos (v. 2.6 Reacciones adversas y 3.2 Propiedades farmacocinéticas).

Posología

Adultos

La dosis diaria recomendada de Esbriet en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática es de 801 mg 3 veces al día con alimentos (dosis total de 2403 mg/día). Una vez iniciado el tratamiento, la dosis debe aumentarse gradualmente, durante un periodo de 14 días, hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de 2403 mg/d, de la siguiente forma:

- Días 1-7: una dosis de 267 mg administrada 3 veces al día (801 mg/d)
- Días 8-14: una dosis de 534 mg administrada 3 veces al día (1602 mg/d)
- Del día 15 en adelante: una dosis de 801 mg administrada 3 veces al día (2403 mg/d)

En ningún caso se recomiendan dosis superiores a 2403 mg/día (v. 2.7 Sobredosis).

Los pacientes que dejen de tomar el tratamiento con Esbriet durante 14 días consecutivos o más tiempo deben reiniciar el tratamiento con una pauta de aumento gradual de la dosis durante las 2 primeras semanas hasta alcanzar la dosis diaria recomendada.

Si el tratamiento se interrumpe durante menos de 14 días consecutivos, podrá reanudarse con la dosis diaria recomendada previa sin necesidad de un aumento gradual.

Ajustes de la dosis y otras consideraciones

Eventos gastrointestinales: Si el paciente presenta intolerancia al tratamiento debido a efectos secundarios gastrointestinales, se le debe recordar que tome el medicamento con alimentos. Si los síntomas persisten, se puede reducir la dosis de Esbriet a 267-534 mg 2-3 veces al día con alimentos y aumentarla gradualmente hasta alcanzar la dosis diaria recomendada según la vaya tolerando el paciente. Si los síntomas persisten, se puede indicar al paciente que interrumpa el tratamiento durante 1 a 2 semanas para dejar que remitan los síntomas.

Reacción o exantema por fotosensibilidad: Si el paciente presenta una reacción o un exantema por fotosensibilidad de leve a moderado, se le debe recordar que utilice diariamente un protector solar y evite la exposición al sol (v. 2.4 Advertencias y precauciones) [2]. Se puede reducir la dosis de Esbriet a 801 mg al día (267 mg 3 veces al día). Si el exantema persiste al cabo de 7 días, se debe suspender el tratamiento con Esbriet durante 15 días y volver a aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada, tal como se hizo en el periodo inicial de incremento de la dosis

Si el paciente presenta una reacción o un exantema por fotosensibilidad de carácter grave, se le debe indicar que suspenda la medicación y consulte al médico (v. 2.4 Advertencias y precauciones). Cuando haya remitido el exantema, se puede reanudar el tratamiento con Esbriet y aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada, conforme al criterio del médico

Función hepática: En el caso de que se produzca una elevación importante de la alanina-aminotransferasa (ALT) o la aspartato-aminotransferasa (AST), con o sin elevación de la bilirrubina, se debe ajustar la dosis de Esbriet o suspender el tratamiento.

Recomendaciones en caso de elevación de la ALT, la AST y la bilirrubina sérica: Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas entre >3 y ≤ 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) después de iniciar el tratamiento con

Esbriet, se debe suspender cualquier medicamento que pueda dar lugar a dicha elevación, descartar otras causas y vigilar de cerca al paciente. Si está indicado desde el punto de vista clínico, se reducirá la dosis de Esbriet o se interrumpirá el tratamiento. Cuando los resultados de las pruebas de la función hepática vuelvan a estar dentro de los límites normales, se podrá aumentar de nuevo la dosis de Esbriet, de manera gradual, hasta alcanzar la dosis diaria recomendada, si es que el paciente la tolera.

Si el paciente presenta una elevación de las aminotransferasas ≤ 5 veces por encima del LSN acompañada de síntomas o hiperbilirrubinemia, se suspenderá definitivamente el tratamiento con Esbriet.

Si el paciente presenta una elevación de las aminotransferasas >5 veces por encima del LSN, se suspenderá definitivamente el tratamiento con Esbriet

Condición de venta: No indica en el formato

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017037118 del 20 de Noviembre de 2017 emitido con base en el concepto del Acta No. 02 de 2017 SEM Segunda Parte, numeral 3.1.6.7., 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, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

3.1.9.1 URBADAN® 10 mg TABLETAS URBADAN® 20 mg TABLETAS URBADAN 2,5 mg/ mL SUSPENSIÓN ORAL

Expediente : 29114/44747/20108538
Radicado : 2017030895/2017152941/ 2017030894/ 2016054000
Fecha : 20/10/2017
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición:

- Cada Tableta contiene 10mg de Clobazam Microfino
- Cada Tableta contiene 20mg de Clobazam Microfino
- Cada mL contiene 2.5mg de Clobazam

Forma Farmacéutica: Tabletas/ Suspensión Oral

Indicaciones: Ansiolítico útil en el tratamiento de epilepsias con manifestaciones mioclónicas

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al clobazam o a cualquiera de sus excipientes. Contraindicado en pacientes con: Antecedentes de dependencia al alcohol o drogas, miastenia gravis, insuficiencia respiratoria severa, síndrome de apnea del sueño, compromiso severo de la función hepática, primer trimestre de embarazo y lactancia. Adminístrese con precaución en pacientes con glaucoma, insuficiencia renal o hepática, puede producir somnolencia, por lo tanto debe evitarse manejar vehículos o ejecutar actividades que requieran animo vigilante.

Solicitud: El Grupo de Apoyo a la Salas Especializadas de la Comisión Revisora 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 Precauciones y advertencias
- Modificación de Reacciones Adversas
- Modificación de Dosificación y grupo etario
- Aclaración de Acta No. 20 de 2016 numeral 3.1.5.7. (URBADAN 2,5 mg/ mL suspensión oral) en cuanto a dosificación y grupo etario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos, para los productos de la referencia así:

- **Modificación de Precauciones y advertencias**
- **Modificación de Reacciones Adversas**
- **Modificación de Dosificación y grupo etario**

Advertencias:

Alcohol: Se recomienda que los pacientes se abstengan de consumir alcohol durante el tratamiento con clobazam (riesgo de sedación y otros efectos adversos).

-Riesgos derivados del uso concomitante de opioides y benzodiazepinas:

El uso concomitante de opioides y benzodiazepinas, incluyendo clobazam, puede resultar en sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de opioides y benzodiazepinas se reserva para uso en pacientes para quienes las opciones de tratamiento alternativo son inadecuadas.

Si se toma la decisión de prescribir clobazam concomitantemente con opiáceos, debe prescribir la dosis mínima efectiva y duración mínima de uso concomitante, y seguimiento estrecho a los pacientes, para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación.

Amnesia: Puede producirse amnesia anterógrada incluso cuando se usan las benzodiazepinas en el rango normal de dosificación, pero en especial en los niveles de dosis más altas.

Adminístrese con precaución en pacientes con glaucoma.

Dependencia:

Al suspender las benzodiazepinas, sobre todo si se hace de forma abrupta, puede producirse un fenómeno de rebote o un síndrome de abstinencia:

El fenómeno de rebote se caracteriza por una recurrencia exacerbada de los síntomas originales que condujeron al tratamiento con clobazam (por ejemplo, ansiedad, convulsiones). Esto puede ir acompañado de otras reacciones que incluyen cambios anímicos, ansiedad o trastornos del sueño e inquietud.

Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la interrupción brusca del tratamiento con clobazam puede conducir a síntomas de abstinencia. Estos pueden incluir cefaleas, trastornos del sueño, aumento de la actividad onírica, ansiedad extrema, tensión, inquietud, confusión y excitabilidad, pérdida del contacto con la realidad, despersonalización, alucinaciones y psicosis sintomáticas (por ejemplo, delirio de abstinencia), adormecimientos y hormigueos en las extremidades inferiores, dolores musculares, temblores, sudoración, náuseas, vómito, hiperacusia, hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico, así como crisis convulsivas epileptiformes. También puede producirse un síndrome de abstinencia cuando se cambia de forma abrupta una benzodiazepina de larga duración (por ejemplo, Urbadan®) por otra de corta duración.

En pacientes con historia de dependencia a drogas o alcohol puede incrementarse el riesgo de desarrollar dependencia con clobazam como con otras benzodiazepinas.

Embarazo

La información del uso de clobazam en mujeres embarazadas es limitada. No se recomienda Clobazam durante el primer trimestre de embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos. Debe ser usado durante el embarazo, únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial del feto.

Autolesión y suicidio

En pacientes con depresión o ansiedad asociada con depresión, el clobazam debe ser usado solamente en conjunto con el tratamiento concomitante adecuado. El uso de benzodiazepinas (como el clobazam) solas, puede precipitar la autolesión o el suicidio en estos pacientes.

Precauciones:

Reacciones serias en la piel:

Reacciones serias en la piel, incluyendo el Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), han sido reportados con clobazam en niños y adultos durante la experiencia de posmercado. La mayoría de los casos reportados involucran el uso concomitante de otros medicamentos, incluyendo medicamentos antiepilépticos, los cuales están asociados con reacciones serias de la piel.

(SSJ) y (NET), pueden ser asociados con desenlaces fatales. Los pacientes deberían ser monitoreados muy de cerca por signos o síntomas de (SSJ) y (NET), especialmente durante las primeras ocho semanas de tratamiento. La administración de clobazam debe (ser suspendido inmediatamente cuando se sospecha (SSJ) y (NET). Si los signos y síntomas sugieren (SSJ) y (NET), el uso de este medicamento debe suspenderse y se (debe considerar una terapia alternativa.

Depresión respiratoria:

El clobazam puede producir depresión respiratoria, en especial cuando se administra a dosis altas. En consecuencia, en los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica o aguda, debe monitorizarse la función respiratoria y

puede hacerse necesario reducir la dosis. Clobazam está contraindicado en pacientes con insuficiencia respiratoria severa.

Debilidad muscular:

El clobazam puede causar debilidad muscular. Por tanto, en pacientes con debilidad muscular preexistente o ataxia cerebelosa o espinal, se requiere de observación cuidadosa y puede necesitarse una reducción de la dosis. Clobazam está contraindicado en pacientes con miastenia gravis.

Deterioro renal y hepático:

En pacientes con compromiso de las funciones hepática o renal, la respuesta al clobazam y la susceptibilidad a los efectos adversos está incrementada y puede necesitarse una reducción de la dosis. En el tratamiento a largo plazo deberán vigilarse con regularidad las funciones renal y hepática.

Pacientes ancianos:

En pacientes ancianos, dado el aumento de la sensibilidad a los efectos adversos como mareo, sedación y debilidad muscular, existe un incremento del riesgo de caídas que puede resultar en lesiones severas. Se recomienda reducir la dosis en esta población.

Tolerancia en epilepsia:

En el tratamiento de la epilepsia con benzodiazepinas, incluido el clobazam, debe tenerse en mente la posibilidad de una disminución de la eficacia del anticonvulsivante (desarrollo de tolerancia) en el curso del tratamiento.

Metabolizadores pobres por la CYP2C19:

En pacientes que son pobres metabolizadores por la CYP2C19, los niveles séricos del metabolito activo N-desmetilclobazam pueden elevarse comparados con los metabolizadores extensos. El reajuste de la dosis puede ser necesario para los individuos.

Conducción de vehículos y realización de otras tareas peligrosas

Algunos efectos adversos (por ejemplo, sedación, debilidad muscular) pueden comprometer la capacidad de concentración y reacción y, por tanto, constituye un riesgo en situaciones en que estas capacidades revisten especial importancia (por ejemplo, operación de vehículos o maquinarias).

Reacciones adversas:

- Desórdenes del Metabolismo y Nutrición:

Común: disminución del apetito.

- Desordenes Psiquiátricos:

Común: irritabilidad, agresión, inquietud, depresión (una depresión pre-existente puede desenmascarse), tolerancia al medicamento (especialmente durante un uso prolongado), agitación.

Poco común: comportamiento anormal, estado de confusión, ansiedad, delirio, pesadillas, pérdida de la libido (particularmente con altas dosis o en tratamiento prolongado y es reversible).

No conocido: dependencia (especialmente durante uso prolongado), insomnio inicial, ira, alucinaciones, desorden psicótico, mala calidad del sueño, ideas suicidas.

- Desordenes del Sistema Nervioso:

Muy común: somnolencia, especialmente al iniciar el tratamiento y cuando se usan altas dosis.

Común: sedación, mareo, disturbios en la atención, habla lenta/disartria/desordenes en el habla (particularmente con dosis altas o en tratamiento prolongado, y son reversibles), dolor de cabeza, temblor, ataxia.

Poco común: carencia emocional, amnesia (puede estar asociada con comportamiento anormal), problema de memoria, amnesia anterógrada (en el rango de dosis normal, pero especialmente a niveles de dosis altas).

No conocido: trastornos cognitivos, estado de conciencia alterado (particularmente en pacientes ancianos, puede ser combinado con trastornos respiratorios), nistagmus, (particularmente con altas dosis o en tratamiento prolongado), disturbios en la marcha (particularmente con altas dosis o en tratamiento prolongado y es reversible).

- Desordenes Visuales:

Poco común: diplopía (particularmente con altas dosis o en tratamiento prolongado y es reversible).

- Desordenes Mediastinales, Respiratorios y Torácicos:

No conocido: depresión respiratoria, falla respiratoria (particularmente en pacientes con función respiratoria comprometida pre-existente ej. en pacientes con asma bronquial o daño cerebral).

- Desordenes Gastrointestinales:

Común: boca seca, náusea, constipación.

- Desordenes de piel y subcutáneos:

Poco común: rash

No conocido: urticaria, Síndrome de Steven-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (incluyendo algunos casos con desenlace fatal).

- Desordenes del Tejido conectivo y músculo-esquelético:

No conocido: espasmos musculares, debilidad muscular.

- Desordenes Generales y Condiciones del sitio de administración:

Muy común: fatiga, especialmente al inicio del tratamiento y cuando se emplean altas dosis.

No conocido: lenta respuesta al estímulo, hipotermia.

- Investigaciones:

Poco común: aumento de peso (particularmente con altas dosis o en tratamiento prolongado).

- Lesiones por envenenamiento y complicaciones del Procedimiento:

Poco común: caídas.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis

La dosis por lo general se basa en las siguientes directrices:

La dosificación y la duración del tratamiento deben ajustarse a la indicación, la gravedad de la afección y la respuesta clínica individual. Hay que prestar atención especial a la posibilidad de interferencia con el estado de alerta y el tiempo de reacción. El principio fundamental es mantener la dosis tan baja como sea posible.

Tratamiento de los estados de ansiedad

Adultos y adolescentes mayores de quince años: La dosis inicial por lo general es de 20 mg de clobazam al día. Si es necesario, esta dosis puede aumentarse. Generalmente se recomienda no exceder de una dosis diaria de 30 mg.

Ancianos: el aumento de la respuesta y de la susceptibilidad a los eventos adversos puede estar presente en los ancianos y requerir dosis iniciales bajas con incrementos graduales bajo observación estrecha. Una dosis de mantenimiento de 5 a 10 mg diarios de clobazam casi siempre es suficiente.

Niños y Adolescentes:

Excepto para el tratamiento de convulsiones, la literatura es escasa en el uso de benzodiazepinas en niños y adolescentes, por tanto no se recomienda su uso para el tratamiento de los estados de ansiedad en menores de 15 años.

Horario de dosificación: Si la dosis va a repartirse durante el día, se recomienda que la porción más grande se tome por la noche.

Duración del tratamiento: La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. El paciente debe ser valorado después de un periodo no mayor de cuatro semanas y con regularidad en lo sucesivo con el objeto de evaluar la necesidad de continuar el tratamiento, en especial cuando está asintomático. En general, la duración global del tratamiento (es decir, incluyendo el periodo de reducción gradual) no debe exceder de ocho a doce semanas. En ciertos casos, puede necesitarse la extensión más allá del periodo máximo de tratamiento; el tratamiento no deberá extenderse sin una nueva valoración del estado del paciente usando experiencia especializada. Hay una fuerte recomendación de evitar los periodos prolongados de tratamiento ininterrumpido, porque pueden conducir a dependencia.

Suspensión del tratamiento: Se recomienda altamente no suspender de forma abrupta el clobazam después de un tratamiento prolongado sino más bien hacer una disminución gradual de la dosis bajo supervisión médica; de otra forma, pueden producirse síntomas de abstinencia.

Tratamiento de la epilepsia en combinación con uno o más anticonvulsivantes

Adultos y adolescentes mayores de quince años: Se recomienda comenzar la administración a dosis bajas (5 a 15 mg diarios), si es necesario, aumentando la dosis gradualmente hasta una máxima diaria de 80 mg.

Niños de tres a quince años: se recomienda comenzar el tratamiento a dosis de 5 mg diarios. Por lo general es suficiente una dosis diaria de mantenimiento de 0,3 a 1,0 mg/kg peso corporal. En niños puede presentarse un aumento de la susceptibilidad a los efectos adversos del medicamento y por lo tanto requieren incrementos graduales de la dosis bajo observación y seguimiento estricto. Las benzodiazepinas no deben ser administradas a niños sin antes realizar un análisis cuidadoso de la necesidad de su uso.

Ancianos: el aumento de la susceptibilidad a los eventos adversos pueden estar presentes en los ancianos y requerir dosis iniciales bajas con incrementos graduales bajo observación estrecha

Horario de administración: Si la dosis se reparte durante el día, se recomienda dar la porción más grande por la noche. También pueden administrarse dosis hasta de 30 mg de clobazam como dosis única por la noche.

Duración del tratamiento: el paciente debe valorarse después de un periodo no mayor de cuatro semanas y regularmente en lo sucesivo con el objeto de evaluar la necesidad de continuar con el tratamiento.

Suspensión del tratamiento: al final del tratamiento – incluir los casos en los cuales la respuesta a la terapia ha sido deficiente – se recomienda altamente no suspender de forma súbita el clobazam sino reducir la dosis gradualmente; de otra forma, pueden producirse un aumento de la susceptibilidad a las convulsiones así como otros síntomas de abstinencia.

➤ **Poblaciones Especiales**

Pacientes con alteraciones renales o hepáticas: pueden presentarse aumento de la respuesta y aumento de la susceptibilidad a los efectos adversos en estos pacientes y se requieren dosis iniciales más bajas e incrementos graduales de la dosis bajo observación estrecha.

Así mismo, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en Acta No. 20 de 2016 SEMPB, numeral 3.1.5.7., en el sentido de indicar que la Dosificación y Grupo Etario para el producto Urbadan 2,5 mg/ mL suspensión oral, es el siguiente:

La dosificación y la duración del tratamiento deben ajustarse a la indicación, la gravedad de la afección y la respuesta clínica individual. Hay que prestar atención especial a la posibilidad de interferencia con el estado de alerta y el tiempo de reacción. El principio fundamental es mantener la dosis tan baja como sea posible.

Tratamiento de los estados de ansiedad

Adultos y adolescentes mayores de quince años: La dosis inicial por lo general es de 20 mg de clobazam al día. Si es necesario, esta dosis puede aumentarse. Generalmente se recomienda no exceder de una dosis diaria de 30 mg.

Ajustes secundarios de la dosis: después de la mejoría de los síntomas puede reducirse la dosis.

Horario de dosificación: Si la dosis va a repartirse durante el día, se recomienda que la porción más grande se tome por la noche.

Duración del tratamiento: La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. El paciente debe ser valorado después de un periodo no mayor de cuatro semanas y con regularidad en lo sucesivo con el objeto de evaluar la necesidad de continuar el tratamiento, en especial cuando está asintomático. En general, la duración global del tratamiento (es decir, incluyendo el periodo de reducción gradual) no debe exceder de ocho a doce semanas. En ciertos casos, puede necesitarse la extensión más allá del periodo máximo de tratamiento; el tratamiento no deberá extenderse sin una nueva valoración del estado del paciente usando experiencia especializada. Hay una fuerte recomendación de evitar los periodos prolongados de tratamiento ininterrumpido, porque pueden conducir a dependencia.

Suspensión del tratamiento: Se recomienda altamente no suspender de forma abrupta el clobazam después de un tratamiento prolongado sino más bien hacer una disminución gradual de la dosis bajo supervisión médica; de otra forma, pueden producirse síntomas de abstinencia.

Tratamiento de la epilepsia en combinación con uno o más anticonvulsivantes

Adultos y adolescentes mayores de quince años: Se recomienda comenzar la administración a dosis bajas (5 a 15 mg diarios), si es necesario, aumentando la dosis gradualmente hasta una máxima diaria de 80 mg.

Niños de tres a quince años: se recomienda comenzar el tratamiento a dosis de 5 mg diarios. Por lo general es suficiente una dosis diaria de mantenimiento de 0,3 a 1,0 mg/kg peso corporal. En niños puede presentarse un aumento de la susceptibilidad a los efectos adversos del medicamento y por lo tanto requieren incrementos graduales de la dosis bajo observación y seguimiento estricto. Las benzodiazepinas no deben ser administradas a niños sin antes realizar un análisis cuidadoso de la necesidad de su uso.

Duración del tratamiento: el paciente debe valorarse después de un periodo no mayor de cuatro semanas y regularmente en lo sucesivo con el objeto de evaluar la necesidad de continuar con el tratamiento.

Suspensión del tratamiento: al final del tratamiento – incluir los casos en los cuales la respuesta a la terapia ha sido deficiente – se recomienda altamente no suspender de forma súbita el clobazam sino reducir la dosis gradualmente; de otra forma, pueden producirse un aumento de la susceptibilidad a las convulsiones así como otros síntomas de abstinencia.

Pacientes con alteraciones renales o hepáticas: pueden presentarse aumento de la respuesta y aumento de la susceptibilidad a los efectos adversos en estos pacientes y se requieren dosis iniciales más bajas e incrementos graduales de la dosis bajo observación estrecha.

Adicionalmente, se recomienda negar los documentos información prescriptiva e inserto urbadan® - clobazam versión ccds v5.1 – lrc 24/nov/2016. revisión octubre de 2.017, ya que no dio respuesta satisfactoria a Auto No. 2017008970.

3.1.9.2. TASIGNA® 150 mg CÁPSULAS TASIGNA® 200 mg CÁPSULAS

Expediente : 19988218/20025951
Radicado : 20181064848/20181064846
Fecha : 05/04/2018
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

- Cada Cápsula de gelatina dura contiene 150mg de Nilotinib
- Cada Cápsula dura de gelatina contiene 200mg de Nilotinib

Forma farmacéutica: Cápsula de Gelatina Dura

Indicaciones:

Tratamiento de la LMC PH+ en fase crónica o acelerada en pacientes adultos que son resistentes o intolerantes por lo menos a un tratamiento previo, incluido el tratamiento con imatinib. Los pacientes con LMC PH+ en fase crónica que después de haber recibido un tratamiento previo con imatinib pasaron a recibir Tasigna durante por lo menos 3 años y lograron una respuesta molecular profunda y sostenida pueden ser elegibles para la retirada del tratamiento.

Contraindicaciones:

Tasigna está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad conocida al nilotinib o a cualquiera 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 Precauciones y Advertencias

- Modificación de Reacciones Adversas
- Modificación de Interacciones
- Inserto Versión (NPI) 2017-PSB/GLC-0916-s de fecha de distribución 30 Enero 2018
- Declaración sucinta (NSS) 2017-PSB/GLC-0916-s de fecha de distribución 30 Enero 2018

Nueva Dosificación:

Posología y administración

Tasigna está disponible en dos dosis farmacéuticas (150 mg y 200 mg).

El tratamiento con Tasigna debe instaurarlo un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con leucemia mielógena crónica.

Si estuviera indicado clínicamente, Tasigna puede administrarse junto con factores de crecimiento hematopoyético, como la eritropoyetina o el G-CSF; asimismo, puede administrarse con hidroxiurea o anagrelida.

Se recomienda supervisar la respuesta de los pacientes con LMC Ph+ al tratamiento con Tasigna de manera sistemática y cuando se modifique la terapia, a fin de identificar las respuestas subóptimas, la pérdida de respuesta a la terapia, la falta de cumplimiento terapéutico por parte del paciente y las posibles interacciones farmacológicas. El adecuado tratamiento de la LMC dependerá de los resultados de esta supervisión.

Población destinataria general

Posología en los pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada

La dosis recomendada de Tasigna es de 300 mg dos veces al día (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS). El tratamiento debe mantenerse en tanto se siga observando beneficio para el paciente.

Posología en los pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada que han logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida (RM4.5)

Cabe la posibilidad de retirar el tratamiento en los pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que hayan recibido 300 mg de Tasigna dos veces al día durante por lo menos 3 años si se ha logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida durante un año como mínimo inmediatamente antes de retirar la terapia. La retirada de Tasigna debe emprenderla un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con LMC.

Los pacientes aptos para la retirada del tratamiento con Tasigna deben ser objeto de una monitorización de la concentración de transcritos BCR-ABL y del hemograma completo (incluida la fórmula leucocitaria) una vez por mes durante un

año, cada 6 semanas durante el segundo año y cada 12 semanas de allí en más. La monitorización de las concentraciones de transcritos BCR-ABL se hará con una prueba diagnóstica cuantitativa validada a fin de determinar el grado de respuesta molecular en la Escala Internacional (EI) con una sensibilidad de por lo menos una RM4.5.

En los pacientes que pierdan la RM4.0 pero no la respuesta molecular importante (RMI) durante la fase sin tratamiento, se debe monitorizar la concentración de transcritos BCR-ABL cada 2 semanas hasta que esta concentración regrese a un valor entre RM4.0 y RM4.5. Los pacientes que mantengan la concentración de BCR-ABL entre la RMI y RM4.0 durante un mínimo de 4 determinaciones consecutivas pueden volver a la pauta de monitorización original.

Los pacientes que dejen de presentar una RMI deben reanudar el tratamiento en las 4 semanas siguientes al momento en que ocurrió la pérdida de la remisión. La terapia con Tasigna debe reanudarse a la dosis de 300 mg dos veces al día o a una dosis menor de 400 mg una vez al día si el paciente fue objeto de una reducción de la dosis antes de retirar la terapia. Los pacientes que reanuden la terapia con Tasigna deben ser objeto de una monitorización mensual de la concentración de transcritos BCR-ABL hasta que se restablezca la RMI

Posología en los pacientes con LMC Ph+ en fase crónica o acelerada, resistentes o intolerantes por lo menos a un tratamiento previo, incluido el tratamiento con imatinib

3. La dosis recomendada de Tasigna es de 400 mg dos veces al día. El tratamiento debe mantenerse en tanto se siga observando beneficio para el paciente.

Posología en los pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que han logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida (RM4.5) con Tasigna después de la terapia previa con imatinib

Cabe la posibilidad de retirar el tratamiento en los pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que hayan recibido Tasigna durante por lo menos 3 años si se ha logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida durante un año como mínimo inmediatamente antes de retirar la terapia. La retirada de Tasigna debe emprenderla un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con LMC

Los pacientes aptos para la retirada del tratamiento con Tasigna deben ser objeto de una monitorización de la concentración de transcritos BCR-ABL y del

hemograma completo (incluida la fórmula leucocitaria) una vez por mes durante un año, cada 6 semanas durante el segundo año y cada 12 semanas de allí en más. La monitorización de las concentraciones de transcritos BCR-ABL se hará con una prueba diagnóstica cuantitativa validada a fin de determinar el grado de respuesta molecular en la Escala Internacional (EI) con una sensibilidad de por lo menos una RM4.5.

Los pacientes con pérdida confirmada de la RM4.0 (2 determinaciones sucesivas efectuadas dejando transcurrir al menos 4 semanas entre ambas confirman dicha pérdida) o con pérdida de la RMI deben reanudar el tratamiento en las 4 semanas siguientes al momento en que ocurrió la pérdida de la remisión. La terapia con Tasigna debe reanudarse con una dosis de 300 o 400 mg dos veces al día. Los pacientes que reanuden la terapia con TASIGNA deben ser objeto de una monitorización mensual de la concentración de transcritos BCR-ABL hasta que se restablezca la RMI previa o la RM4.0

4. Recomendaciones de vigilancia y ajustes de la dosis

Se recomienda realizar un ECG antes de iniciar el tratamiento con Tasigna y repetirlo al cabo de 7 días y cuando esté indicado desde el punto de vista clínico. Es necesario corregir la hipopotasemia y la hipomagnesemia antes de administrar Tasigna y vigilar periódicamente las concentraciones sanguíneas de potasio y magnesio durante el tratamiento, sobre todo en los pacientes propensos a dichas anomalías electrolíticas

Se han notificado aumentos en la concentración sérica de colesterol total con la administración de Tasigna. Se determinará el lipidograma antes de iniciar el tratamiento con Tasigna y se evaluará de nuevo a los 3 y a los 6 meses de iniciar este, y luego al menos una vez por año durante el tratamiento prolongado.

Se han notificado aumentos de la glucemia con la administración de Tasigna. Se determinará la glucemia antes de iniciar el tratamiento con Tasigna y se harán controles durante este.

Existe la posibilidad de que aparezca un síndrome de lisis tumoral, por lo que se aconseja corregir toda deshidratación clínicamente significativa y tratar las concentraciones elevadas de ácido úrico antes de iniciar la administración de Tasigna

Puede que haya que interrumpir transitoriamente el tratamiento con Tassigna o reducir la dosis si aparecen reacciones adversas hematológicas (neutropenia, trombocitopenia) no relacionadas con la leucemia subyacente (véase la Tabla 1).

Tabla 1 Ajustes de la dosis en caso de neutropenia o trombocitopenia

<p>5. LMC en fase crónica recién diagnosticada, tratada con 300 mg dos veces al día.</p> <p>6. LMC en fase crónica en pacientes resistentes o intolerantes, tratados con 400 mg dos veces al día.</p>	<p>7. CAN* <math><1 \times 10^9/l</math></p> <p>8. y/o</p> <p>9. cifra de plaquetas <math><50 \times 10^9/l</math></p>	<p>10. Interrumpa la administración de Tassigna y vigile el hemograma.</p> <p>11. Reanude en un plazo de 2 semanas con la dosis previa cuando la CAN sea >math>1 \times 10^9/l</math> o la cifra de plaquetas >math>50 \times 10^9/l</math>.</p> <p>12. Si las cifras del hemograma permanecen bajas, puede ser necesario reducir la dosis a 400 mg una vez al día.</p>
<p>13. LMC en fase acelerada en pacientes resistentes o intolerantes, tratados con 400 mg dos veces al día.</p>	<p>14. CAN* <math><0,5 \times 10^9/l</math> y/o cifra de plaquetas <math><10 \times 10^9/l</math></p>	<p>15. Interrumpa la administración de Tassigna y vigile el hemograma.</p> <p>16. Reanude en un plazo de 2 semanas con la dosis previa cuando la CAN sea >math>1,0 \times 10^9/l</math> o la cifra de plaquetas >math>20 \times 10^9/l</math>.</p> <p>17. Si las cifras del hemograma permanecen bajas, puede ser necesario reducir la dosis a 400 mg una vez al día.</p>

*CAN = cifra absoluta de neutrófilos

Si aparece una toxicidad no hematológica moderada o severa clínicamente significativa, el tratamiento debe interrumpirse y debe vigilarse al paciente y tratarlo como convenga. Si la dosis anterior era de 300 mg dos veces al día (en el caso de pacientes adultos con LMC en fase crónica recién diagnosticada) o de 400 mg dos veces al día (en el caso de pacientes adultos con LMC en fase crónica o acelerada resistentes o intolerantes), una vez resuelta la toxicidad el tratamiento puede reanudarse con dosis de 400 mg una vez al día. Si la dosis anterior era de 400 mg una vez al día deberá retirarse permanentemente el tratamiento. Si fuera adecuado desde el punto de vista clínico, se intentará reaumentar la dosis a 300 mg (LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada) o 400 mg (LMC Ph+ en fase crónica o acelerada en pacientes resistentes o intolerantes) dos veces al día.

Aumento de la lipasa sérica: si el aumento es de grado 3 o 4, se debe reducir la dosis a 400 mg una vez al día o interrumpir el tratamiento. Se determinarán las concentraciones séricas de lipasa una vez al mes o cuando esté indicado desde el punto de vista clínico

Aumento de la bilirrubina y de las transaminasas hepáticas: si el aumento de las concentraciones de bilirrubina o de transaminasas hepáticas es de grado 3 o 4, se debe reducir la dosis a 400 mg una vez al día o interrumpir el tratamiento. Se determinarán las concentraciones de bilirrubina y de transaminasas hepáticas una vez al mes o cuando esté indicado desde el punto de vista clínico

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha establecido ni la seguridad ni la eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

En los ensayos clínicos, aproximadamente el 12% y el 30% de los sujetos (LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada o LMC Ph+ en fase crónica o acelerada en pacientes resistentes o intolerantes, respectivamente) tenían 65 años o más. No se observaron diferencias importantes entre los pacientes de 65 años o más y los adultos de entre 18 y 65 años en lo que respecta a la seguridad y la eficacia.

Disfunción renal

No se han llevado a cabo ensayos clínicos en pacientes con disfunción renal. En los ensayos clínicos se excluyó a los pacientes con concentraciones séricas de

creatinina más de 1,5 veces mayores que el límite superior del intervalo normal de valores.

En los pacientes con disfunción renal no se prevé una disminución de la depuración corporal total del nilotinib, ya que ni este ni sus metabolitos se excretan en la orina.

Disfunción hepática

La disfunción hepática ejerce un efecto limitado sobre la farmacocinética del nilotinib. En los pacientes con disfunción hepática no es necesario ajustar la dosis, pero hay que tratarlos con cautela

Trastornos cardíacos

En los ensayos clínicos se excluyó a los pacientes con cardiopatías no controladas o importantes, tales como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradicardia clínicamente significativa.

Se debe tener precaución en los pacientes que presenten trastornos cardíacos de este tipo

Modo de administración

Tasigna debe tomarse dos veces al día, a intervalos de 12 horas aproximadamente, y nunca acompañado de alimentos. Las cápsulas deben ingerirse enteras con un poco de agua. No deben consumirse alimentos durante por lo menos dos horas antes y una hora después de cada toma

Si el paciente no puede deglutir las cápsulas, el contenido de cada cápsula puede dispersarse en una cucharadita de puré de manzana y debe tomarse de inmediato. No debe utilizarse ningún alimento que no sea puré de manzana ni más de una cucharadita de este

Si se omite una dosis, el paciente no debe tomar una dosis adicional, sino la dosis siguiente habitual, tal como se le haya prescrito.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Mielosupresión

El tratamiento con Tasigna se asocia a menudo con trombocitopenia, neutropenia y anemia (de grado 3 o 4 según los Criterios Comunes de Toxicidad del National Cancer Institute de los Estados Unidos), que aparecen con mayor frecuencia en los pacientes con leucemia mielógena crónica resistentes o intolerantes al imatinib

y, en particular, en aquellos con leucemia mielógena crónica en fase acelerada. Durante los dos primeros meses se deberá realizar un hemograma completo cada 2 semanas y, luego, una vez por mes o cuando esté indicado desde el punto de vista clínico. En general, la mielosupresión fue reversible y respondió bien a la interrupción temporal de Tasigna o a la reducción de la dosis

Prolongación del intervalo QT

Los datos *in vitro* indican que el nilotinib puede prolongar la repolarización ventricular cardíaca (el intervalo QT).

En el estudio de fase III que se realizó en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada, la variación, con respecto al valor inicial, del intervalo QTcF medio cronopromediado («cronopromediado» significa que es el promedio de todos los valores de QTcF medidos en un período de tiempo) en el estado de equilibrio fue de 6 ms en el grupo tratado con 300 mg de nilotinib dos veces al día. Con la dosis recomendada de 300 mg dos veces al día ningún paciente presentó un QTcF absoluto superior a 480 ms ni se observaron episodios de taquicardia helicoidal (*torsade de pointes*).

En el estudio de fase II que se realizó en pacientes con LMC en fase crónica o acelerada resistentes o intolerantes al imatinib y tratados con 400 mg de nilotinib dos veces al día, la variación, con respecto al valor inicial, del intervalo QTcF medio cronopromediado en el estado de equilibrio fue de 5 ms en los pacientes con LMC en fase crónica y de 8 ms en los pacientes con LMC en fase acelerada. En 4 pacientes (<1%) se observó un QTcF superior a 500 ms.

En un estudio realizado en voluntarios sanos con exposiciones comparables a las de los pacientes, la variación, con respecto al valor inicial, del intervalo QTcF medio cronopromediado fue de 7 ms (IC \pm 4 ms) tras restar los resultados registrados con el placebo. Ningún paciente presentó un intervalo QTcF superior a 450 ms. Además, tampoco se observaron arritmias que revistiesen importancia clínica durante la realización del ensayo. En particular, no se observaron episodios de taquicardia helicoidal, ni pasajeros ni continuos.

Puede producirse una prolongación clínicamente significativa del intervalo QT cuando Tasigna se administra inadecuadamente con alimentos o con inhibidores potentes de la CYP3A4 o con medicamentos que se sabe que pueden prolongar dicho intervalo; por consiguiente, debe evitarse la administración simultánea con Tasigna

La presencia de hipopotasemia o hipomagnesemia puede aumentar las probabilidades de que los pacientes padezcan prolongaciones del intervalo QT

Tasigna debe utilizarse con cuidado en los pacientes que presenten una prolongación del intervalo QTc o corran un riesgo importante de presentarla, como son aquellos:

- con síndrome de intervalo QT largo;
- con cardiopatías no controladas o importantes, tales como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradicardia clínicamente significativa.

Muerte súbita

En los ensayos clínicos, se han notificado casos infrecuentes de muerte súbita (del 0,1% al 1%) en pacientes con LMC en fase crónica o acelerada resistentes o intolerantes al imatinib que estaban recibiendo Tasigna y tenían antecedentes personales de cardiopatía o factores de riesgo cardíaco importantes. Con frecuencia esos pacientes padecían otras enfermedades, además de la neoplasia maligna de fondo, o estaban recibiendo tratamiento con otros fármacos. Puede que las anomalías de la repolarización ventricular hayan sido factores contribuyentes. Según la exposición desde la comercialización (medida en años-paciente), la tasa estimada de notificación espontánea de muerte súbita es del 0,02% por año-paciente. En el estudio de fase III realizado en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada no hubo casos de muerte súbita.

Eventos cardiovasculares

Se han notificado eventos cardiovasculares tanto en un ensayo aleatorizado de fase III con nilotinib en pacientes recién diagnosticados de LMC como durante la comercialización del producto. En dicho ensayo clínico, con una mediana de tiempo de tratamiento de 60,5 meses los eventos cardiovasculares de grado 3 o 4 registrados comprendían arteriopatía periférica oclusiva (el 1,4% y el 1,1%, respectivamente, con 300 y 400 mg dos veces al día), cardiopatía isquémica (el 2,2% y el 6,1%, respectivamente, con 300 y 400 mg dos veces al día) y eventos cerebrovasculares isquémicos (el 1,1% y el 2,2%, respectivamente, con 300 y 400 mg dos veces al día). Se indicará a los pacientes que si presentan signos o síntomas agudos de eventos cardiovasculares, deben solicitar atención médica de inmediato. Durante el tratamiento con Tasigna es preciso evaluar el estado cardiovascular de los pacientes y vigilar y tratar activamente los factores de riesgo cardiovascular de conformidad con las directrices de referencia

Retención de líquido

En un estudio de fase III realizado en pacientes recién diagnosticados de LMC hubo casos infrecuentes (entre el 0,1% y el 1%) de formas severas de retención de líquido que guardaban relación con el fármaco, como derrame pleural, edema pulmonar y derrame pericárdico. En las comunicaciones recibidas desde la comercialización del producto se mencionan eventos similares. Todo aumento rápido e inesperado del peso corporal deberá investigarse cuidadosamente. Si durante el tratamiento con nilotinib aparecen signos de retención de líquido severa, se evaluará la causa y se tratará al paciente en consecuencia

Reactivación de la hepatitis B

Se han producido reactivaciones de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus después de que dichos pacientes recibieran inhibidores de la tirosina-cinasa BCR-ABL. Algunos casos relacionados con fármacos de la clase de los inhibidores de la tirosina-cinasa BCR-ABL evolucionaron hacia una insuficiencia hepática aguda o una hepatitis fulminante que requirió un trasplante de hígado o tuvo un desenlace mortal

Es necesario hacer una prueba de detección de la infección por el virus de la hepatitis B en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con nilotinib. Los pacientes que en la actualidad estén recibiendo un tratamiento con nilotinib deben someterse a una prueba de detección inicial de la infección por el virus de la hepatitis B a fin de identificar los portadores crónicos del virus. Es necesario consultar a un experto en hepatopatías y en el tratamiento de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento en los pacientes con serología positiva de anticuerpos contra el virus de la hepatitis B (incluidos los pacientes con enfermedad activa) y en los pacientes que den positivo en una prueba de detección de la hepatitis B durante el tratamiento. Los portadores del virus de la hepatitis B que necesiten tratamiento con nilotinib deben ser monitorizados de cerca en busca de signos o síntomas de infección activa por el virus de la hepatitis B durante la terapia y varios meses después de haberla finalizado.

Monitorización especial de los pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que han logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida

Requisitos para la retirada del tratamiento

En los pacientes aptos en quienes se ha podido confirmar que expresan los típicos transcritos BCR-ABL, e13a2/b2a2 o e14a2/b3a2, puede considerarse la posibilidad de retirar el tratamiento. Es necesario que los pacientes expresen los transcritos típicos BCR-ABL para que se pueda cuantificar el nivel de expresión de

la oncoproteína BCR-ABL, evaluar el grado de respuesta molecular y determinar la posible pérdida de la remisión molecular después de la retirada del tratamiento con Tassigna.

Monitorización de los pacientes que han suspendido la terapia

La monitorización de las concentraciones de transcritos BCR-ABL en los pacientes aptos para la retirada del tratamiento se hará con una prueba diagnóstica cuantitativa validada a fin de determinar el grado de respuesta con una sensibilidad de por lo menos una RM4.5. Es necesario determinar las concentraciones de transcritos BCR-ABL antes y durante el período de retirada de la terapia

La pérdida de la RMI o la pérdida confirmada de la RM4.0 (2 determinaciones sucesivas efectuadas dejando transcurrir al menos 4 semanas entre ambas confirman dicha pérdida) desencadenará la reanudación del tratamiento en las 4 semanas siguientes al momento en que ocurrió la pérdida de la remisión. Se requiere una monitorización frecuente de las concentraciones de transcritos BCR-ABL y del hemograma completo (incluida la fórmula leucocitaria) para detectar la posible pérdida de la remisión. Los pacientes que no alcancen la RMI después de 3 meses tras la reanudación del tratamiento deben someterse a pruebas de detección de mutaciones que afectan el dominio cinásico de la proteína BCR-ABL.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento prolongado con Tassigna en niños y adolescentes.

Pruebas de laboratorio y vigilancia

Lípidos sanguíneos

En un estudio de fase III llevado a cabo en pacientes con LMC recién diagnosticada, el 1,1% de los pacientes tratados con 400 mg de nilotinib dos veces al día tenían elevaciones de grado 3 o 4 del colesterol total; sin embargo, no se observaron elevaciones de grado 3 o 4 en el grupo que recibió la dosis de 300 mg dos veces al día. Se recomienda determinar el lipidograma antes de iniciar el tratamiento con Tassigna, y evaluarlo de nuevo a los 3 y a los 6 meses de iniciar este, y luego al menos una vez por año durante el tratamiento prolongado (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN). Si es necesario administrar un

inhibidor de la HMG-CoA-reductasa (es decir, un hipolipidemiante), consulte el apartado INTERACCIONES antes de iniciar este tratamiento, pues algunos inhibidores de la HMG-CoA-reductasa se metabolizan por la vía de la CYP3A4.

Glucemia

En un estudio de fase III en pacientes con LMC recién diagnosticada, el porcentaje de ellos que presentó un aumento de la glucemia de grado 3 o 4 fue del 6,9% entre los tratados con 400 mg de nilotinib dos veces al día y del 7,2% entre los tratados con 300 mg de nilotinib dos veces al día. Se recomienda evaluar la glucemia antes de iniciar el tratamiento con Tassigna y vigilarla a lo largo del tratamiento según esté indicado desde el punto de vista clínico. Si los resultados de los análisis indican que es necesario instaurar un tratamiento, el médico deberá atenerse a las normas de práctica clínica y las directrices terapéuticas locales.

Interacciones

No se debe administrar Tassigna con inhibidores potentes de la CYP3A4 ni con fármacos capaces de prolongar el intervalo QT, como los antiarrítmicos. Si fuera necesario administrar alguno de esos fármacos, se recomienda interrumpir antes el tratamiento con Tassigna, siempre que sea posible. Si no fuera posible interrumpir temporalmente dicho tratamiento, está indicado vigilar estrechamente al paciente por si se prolonga el intervalo QT.

La coadministración de Tassigna con inductores potentes de la CYP3A4 probablemente reduzca la exposición al nilotinib en grado clínicamente significativo. Por lo tanto, en los pacientes tratados con Tassigna debe optarse por la utilización simultánea de otros agentes terapéuticos con menor capacidad inductora de la CYP3A4.

Efecto de los alimentos

Los alimentos aumentan la biodisponibilidad del nilotinib. Tassigna no debe administrarse con alimentos y debe tomarse 2 horas después de la ingestión de los mismos. No se deben tomar alimentos hasta que pase por lo menos una hora después de cada dosis.

Debe evitarse siempre el consumo de jugo de pomelo (toronja) y de otros alimentos que inhiben la CYP3A4.

Disfunción hepática

La disfunción hepática ejerce un efecto limitado sobre la farmacocinética del nilotinib. En sujetos con disfunción hepática leve, moderada o severa, la

administración de dosis únicas de nilotinib produjo, respectivamente, aumentos del 35%, el 35% y el 19% del área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo (AUC) en comparación con un grupo de sujetos cuya función hepática era normal. La $C_{máx}$ prevista del nilotinib en el estado de equilibrio aumentó un 29%, un 18% y un 22%, respectivamente. En los ensayos clínicos se excluyó a los pacientes con cifras de ALT o AST que fueran más de 2,5 veces mayores que el límite superior del intervalo normal de valores (o más de 5 veces mayores, si se debían a la enfermedad), o con cifras de bilirrubina total que fueran más de 1,5 veces mayores que dicho límite. El nilotinib se metaboliza fundamentalmente en el hígado. Se recomienda cautela en los pacientes con disfunción hepática

Lipasa sérica

Se han observado elevaciones de la lipasa sérica. Se recomienda cautela en los pacientes con antecedentes de pancreatitis. Si el aumento de la lipasa se acompaña de síntomas abdominales, es preciso interrumpir la administración del nilotinib y tomar las medidas diagnósticas pertinentes para descartar una pancreatitis

Gastrectomía total

La biodisponibilidad del nilotinib puede disminuir en los pacientes que han sido sometidos a una gastrectomía total, los cuales deben ser objeto de un seguimiento más frecuente.

Síndrome de lisis tumoral

Se han descrito casos de síndrome de lisis tumoral en pacientes tratados con Tassigna. El apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN contiene recomendaciones para vigilar la aparición de este trastorno.

Nuevas Reacciones Adversas

Resumen del perfil toxicológico

El perfil toxicológico del nilotinib que se describe a continuación se basa en datos de pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada que participaron en un ensayo aleatorizado de fase III comparativo con tratamiento activo y sin enmascaramiento, y de pacientes con LMC Ph+ en fase crónica o acelerada, resistentes o intolerantes, que sirvieron de base para definir las indicaciones enumeradas (véanse la Tabla 2 y el apartado INDICACIONES). También se suministran los datos toxicológicos de dos estudios de retirada del tratamiento con

Tasigna y de un estudio de fase III en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que no respondían satisfactoriamente al imatinib.

En pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada

Los datos presentados a continuación reflejan la exposición a Tasigna en un estudio aleatorizado de fase III realizado en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada a los que se les administró la dosis recomendada de 300 mg dos veces al día ($n = 279$). La duración mediana del tratamiento fue de 60,5 meses (intervalo de valores: 0,1 a 70,8 meses).

Las reacciones adversas no hematológicas clasificadas como muy frecuentes ($\geq 10\%$) fueron: exantema, prurito, cefalea, náuseas, cansancio, alopecia, mialgias y dolor en la parte alta del abdomen. La mayoría de esas reacciones adversas fueron de grado leve o moderado (grado 1 o 2). Con menor frecuencia ($< 10\%$ y $\geq 5\%$) se observaron estreñimiento, diarrea, piel seca, espasmos musculares, artralgias, dolor abdominal, edema periférico, vómitos y astenia; todas ellas eran de grado leve o moderado, se pudieron tratar y en general no obligaron a reducir la dosis. Hubo derrames pleurales y derrames pericárdicos en el 2% y $< 1\%$, respectivamente, de los pacientes que recibieron 300 mg de Tasigna dos veces al día, y ello con independencia de la relación causal. Se notificaron hemorragias gastrointestinales en el 3% de estos pacientes, y ello con independencia de la relación causal.

La variación, con respecto al inicio, del intervalo QTcF medio cronopromediado en el estado de equilibrio fue de 6 ms con la dosis recomendada de 300 mg de nilotinib dos veces al día. En el grupo tratado con 400 mg de nilotinib dos veces al día y en el tratado con 400 mg de imatinib una vez al día, dicha variación fue, respectivamente, de 6 ms y 3 ms. En los grupos tratados con Tasigna no hubo ningún paciente que presentara un intervalo QTcF absoluto superior a 500 ms durante el tratamiento y tampoco se observaron episodios de taquicardia helicoidal. En 5 pacientes (uno del grupo tratado con 300 mg dos veces al día y cuatro del grupo tratado con 400 mg dos veces al día) se observaron aumentos del intervalo QTcF superiores a 60 ms con respecto a los valores iniciales durante el tratamiento con Tasigna.

En ninguno de los grupos terapéuticos hubo pacientes que presentaran una fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) inferior al 45% durante el tratamiento. Tampoco se observó ningún caso en el que la FEVI descendiera un 15% o más con respecto al valor inicial.

No se han notificado casos de muerte súbita en ninguno de los grupos terapéuticos.

Entre las reacciones adversas hematológicas que afectaron al grupo tratado con 300 mg de nilotinib dos veces al día figuraba la mielosupresión: trombocitopenia (18%), neutropenia (15%) y anemia (8%). Las reacciones adversas bioquímicas fueron: aumento de la alanina-transaminasa (24%), hiperbilirrubinemia (16%), aumento de la aspartato-transaminasa (12%), aumento de la lipasa (11%), aumento de la bilirrubina sanguínea (10%), hiperglucemia (4%), hipercolesterolemia (3%) e hipertrigliceridemia (<1%). Las anomalías analíticas de grado 3 o 4 figuran en la Tabla 4.

En el 10% de los pacientes hubo que retirar el tratamiento debido a reacciones adversas.

En pacientes con LMC Ph+ en fase crónica o acelerada, resistentes o intolerantes

Los datos que se indican a continuación reflejan la exposición a Tasigna en 458 pacientes con LMC Ph+ en fase crónica ($n = 321$) o acelerada ($n = 137$) resistentes o intolerantes al menos a un tratamiento anterior, incluido el tratamiento con imatinib, que participaron en un estudio multicéntrico y sin enmascaramiento en el que recibieron la dosis recomendada de 400 mg dos veces al día.

Las reacciones adversas no hematológicas clasificadas como muy frecuentes ($\geq 10\%$ en la población conjunta de pacientes con LMC en fase crónica o acelerada) fueron: exantema, prurito, náuseas, cansancio, cefalea, estreñimiento, diarrea, vómitos y mialgias, casi siempre de grado leve o moderado. Se observaron con menor frecuencia alopecia, espasmos musculares, disminución del apetito, artralgias, dolor óseo, dolor abdominal, edema periférico y astenia (<10% y >5%), y fueron de grado leve o moderado (grado 1 o 2).

En menos del 1% de los pacientes tratados con Tasigna se produjeron derrames pleurales y pericárdicos, así como complicaciones relacionadas con la retención de líquido. Menos del 1% de los pacientes presentaron insuficiencia cardíaca. Se notificaron hemorragias gastrointestinales y del sistema nervioso central (SNC) en el 1% y en menos del 1% de los pacientes, respectivamente.

En este estudio se registraron intervalos QTcF superiores a 500 ms en 4 pacientes (<1%). No se observaron episodios de taquicardia helicoidal, ni pasajeros ni continuos.

Las reacciones adversas hematológicas comprenden la mielosupresión: trombocitopenia (31%), neutropenia (17%) y anemia (14%). Las anomalías analíticas de grado 3 o 4 figuran en la Tabla 4.

En el 16% de los pacientes en fase crónica y en el 10% de los pacientes en fase acelerada hubo que retirar el tratamiento debido a reacciones adversas.

En un segundo estudio de fase III sin enmascaramiento que se llevó a cabo en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica, la mediana de la duración de la exposición fue de 23,6 meses (duración mínima de 0,2 meses, máxima de 24,6 meses).

Las reacciones adversas no hemáticas más frecuentes ($\geq 10\%$) consistieron en cefalea, náuseas, cansancio, mialgia y espasmos musculares. Los trastornos de la piel y del tejido subcutáneo más frecuentes fueron exantema (28%) y prurito (24%). Casi todas estas reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada. Se observaron con una menor frecuencia ($\geq 5\%$ y $< 10\%$) estreñimiento, piel seca, dolor de extremidades, dolor en la parte superior del abdomen, alopecia, dolor abdominal, artralgia, diarrea, astenia, insomnio, foliculitis, vómito, disminución del apetito y pérdida de peso. Estas últimas reacciones fueron de intensidad leve a moderada, pudieron tratarse y generalmente no obligaron a reducir la dosis. El 14% de los pacientes suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas. No se observaron valores del intervalo QTc superiores a 500 ms en los pacientes tratados con el nilotinib.

Las reacciones adversas de grados 3 o 4 consistieron en neutrocitopenia (2%), anemia (1%), lipasa elevada (10%), ALT elevada (4%), hipofosfatemia (12%) y bilirrubina total elevada (5%).

En pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que no han logrado una respuesta molecular igual o superior a una reducción de 4,5 en escala logarítmica con un tratamiento con imatinib

Los datos que se indican a continuación proceden de un estudio aleatorizado de fase III sin enmascaramiento en el que pacientes adultos de ambos sexos con LMC Ph+ en fase crónica que habían recibido imatinib durante dos años fueron expuestos a TASIGNA (400 mg dos veces al día) o al imatinib (400 o 600 mg una vez al día) durante 48 meses. Los pacientes aleatorizados al grupo del imatinib recibieron la misma dosis de imatinib que estaban recibiendo antes de la aleatorización. La duración mediana de la exposición fue de 47,2 meses en el grupo de Tasigna y de 37,0 y 26,7 meses en las cohortes que recibieron 400 o 600 mg de imatinib, respectivamente.

Las reacciones adversas referidas por al menos el 20% de los pacientes del grupo de Tasigna y con mayor frecuencia que en el grupo del imatinib fueron cefalea, exantema y prurito. Una mayor proporción de pacientes en el grupo de TASIGNA que en el del imatinib refirieron eventos adversos que exigieron la retirada del

tratamiento y eventos adversos que requirieron interrupciones o ajustes posológicos. Después del tratamiento con Tasigna se notificaron con frecuencia aumentos de la bilirrubina y las transaminasas.

Hasta la fecha de cierre de la base de datos de 48 meses se habían registrado tres muertes durante el tratamiento (dos en el grupo de Tasigna y una en el del imatinib). Otros tres pacientes murieron más de 28 días después de la retirada del tratamiento de estudio (uno en el grupo de Tasigna y dos en el del imatinib).

Al día 8 del tratamiento con Tasigna se observaron intervalos QTc >450 ms en 4 pacientes. No hubo pacientes con intervalos QTc >480 ms. Se registraron aumentos >30 ms en el intervalo QTc con respecto al inicio en 8 pacientes (7,9%). Ningún paciente del grupo de Tasigna tuvo prolongaciones del QTc >60 ms.

Reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia

En la Tabla 2 se muestran las reacciones adversas no hematológicas (excluidas las anomalías analíticas) que se notificaron, como mínimo, en un 5% de los pacientes tratados con Tasigna en los estudios clínicos que sirvieron de base para definir las indicaciones enumeradas. Están clasificadas según su frecuencia y las más frecuentes figuran en primer lugar. Dentro de cada grupo de frecuencia se citan por orden decreciente de gravedad. Además, la asignación de cada reacción adversa a una categoría de frecuencia se basa en la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$) o frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). La frecuencia se basa en la más elevada que se haya registrado en cualquier grupo tratado con Tasigna en ambos estudios, usando porcentajes con una precisión de un decimal.

Tabla 2 Reacciones adversas no hematológicas notificadas con mayor frecuencia ($\geq 5\%$ en cualquier grupo tratado con Tasigna)

PARA VISUALIZAR LOS CAMBIOS DE LA TABLA 2, VER INSERTO ADJUNTO A ESTA SOLICITUD (únicamente se eliminó la frase del encabezado de la primera y segunda columna: reacciones adversas y categoría de frecuencia)

Datos adicionales procedentes de los ensayos clínicos

Las reacciones adversas que se enumeran en este apartado se notificaron con una frecuencia inferior al 5% en los pacientes de los ensayos clínicos de Tasigna (que sirvieron de base para definir las indicaciones enumeradas) que recibieron las dosis recomendadas (frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; infrecuentes: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$; los eventos aislados se consideran de «frecuencia desconocida») (Tabla 3). En el caso de las anomalías analíticas, se incluyen también los eventos muy frecuentes ($\geq 1/10$) que no figuran en la Tabla 2. Estas reacciones adversas, que

se han incluido según su importancia clínica y se han clasificado por orden decreciente de gravedad en cada categoría, proceden de dos ensayos clínicos: 1) Análisis realizado al cabo de 60 meses en una población de pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada y 2) Análisis realizado al cabo de 24 meses en una población de pacientes con LMC Ph+ en fase crónica o acelerada, resistentes o intolerantes.

SE ESTRUCTURÓ LA INFORMACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS DENTRO DE LA TABLA No. 3.:

Tabla 3 Reacciones adversas notificadas en estudios clínicos en pacientes adultos

Infecciones e infestaciones

Frecuentes:	Foliculitis, infección de las vías respiratorias altas (incluye faringitis, rinofaringitis, rinitis)
Infrecuentes:	Neumonía, bronquitis, infección de las vías urinarias, infección por el virus del herpes, candidiasis (incluye candidiasis oral), gastroenteritis
De frecuencia desconocida:	Septicemia, absceso subcutáneo, absceso anal, forúnculo, tiña del pie, reactivación de la hepatitis B

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas

Frecuentes:	Papiloma cutáneo
De frecuencia desconocida:	Papiloma oral, paraproteinemia

Trastornos de la sangre y el sistema linfático

Frecuentes:	Leucopenia, eosinofilia, neutropenia febril, pancitopenia, linfocitopenia
De frecuencia desconocida:	Trombocitopenia, leucocitosis

Trastornos del sistema inmunitario

De frecuencia desconocida:	Hipersensibilidad
----------------------------	-------------------

Trastornos endocrinos

Infrecuentes:	Hipertiroidismo, hipotiroidismo
De frecuencia desconocida:	Hiperparatiroidismo secundario, tiroiditis

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes:	Hipofosfatemia (incluye disminución del fósforo sanguíneo)
-----------------	------------------------------------------------------------

Frecuentes:	Desequilibrio electrolítico (incluye hipomagnesemia, hiperpotasemia, hipopotasemia, hiponatremia, hipocalcemia, hipercalcemia, hiperfosfatemia), diabetes mellitus, hiperglucemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia
Infrecuentes:	Gota, deshidratación, aumento del apetito, dislipidemia
De frecuencia desconocida:	Hiperuricemia, hipoglucemia

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes:	Depresión, insomnio, ansiedad
De frecuencia desconocida:	Desorientación, estado confusional, amnesia, disforia

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes:	Mareo, neuropatía periférica, hipoestesia, parestesias
Infrecuentes:	Hemorragia intracraneal, accidente cerebrovascular isquémico, accidente isquémico transitorio, infarto cerebral, migraña (jaqueca), pérdida de conciencia (incluye el síncope), temblor, trastorno de la atención, hiperestesia
De frecuencia desconocida:	Accidente cerebrovascular, estenosis de la arteria basilar, edema cerebral, neuritis óptica, letargia, disestesia, síndrome de las piernas inquietas

Trastornos oculares

Frecuentes:	Hemorragia ocular, edema periorbitario, prurito ocular, conjuntivitis, sequedad ocular (incluye xeroftalmia)
Infrecuentes:	Disfunción visual, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, edema palpebral, fopsias, hiperemia (escleral, conjuntival, ocular), irritación ocular, hemorragia conjuntival
De frecuencia desconocida:	Papiledema, diplopía, fotofobia, hinchazón ocular, blefaritis, dolor

ocular, coriorretinopatía, conjuntivitis alérgica, enfermedad de la superficie ocular

Trastornos del oído y el laberinto

Frecuentes: Vértigo
De frecuencia desconocida: Deficiencia auditiva, dolor de oído, acúfenos

Trastornos cardíacos

Frecuentes: Angina de pecho, arritmia (incluye bloqueo auriculoventricular, aleteo cardíaco, extrasístoles, fibrilación auricular, taquicardia, bradicardia), palpitaciones, prolongación del intervalo electrocardiográfico QT
Infrecuentes: Insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, coronariopatía, soplo cardíaco, derrame pericárdico, cianosis
De frecuencia desconocida: Disfunción ventricular, pericarditis, disminución de la fracción de expulsión

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipertensión arterial, crisis vasomotoras
Infrecuentes: Crisis hipertensiva, arteriopatía oclusiva periférica, claudicación intermitente, estenosis arterial en extremidades, hematoma, arteriosclerosis
De frecuencia desconocida: Choque hemorrágico, hipotensión arterial, trombosis, estenosis arterial periférica

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Frecuentes: Disnea, disnea de esfuerzo, epistaxis, tos, disfonía
Infrecuentes: Edema pulmonar, derrame pleural, neumopatía intersticial, dolor pleurítico, pleuresía, dolor faringolaríngeo, irritación de la garganta
De frecuencia desconocida: Hipertensión pulmonar, sibilancias, dolor bucofaríngeo

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes:	Pancreatitis, molestias abdominales, distensión abdominal, dispepsia, disgeusia, flatulencia
Infrecuentes:	Hemorragia gastrointestinal, melena, úlceras bucales, reflujo gastroesofágico, estomatitis, dolor esofágico, xerostomía, gastritis, sensibilidad dental
De frecuencia desconocida:	Úlcera gastrointestinal perforada, hemorragia retroperitoneal, hematemesis, úlcera gástrica, esofagitis ulcerosa, subíleo, enterocolitis, hemorroides, hernia de hiato, rectorragia, gingivitis

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes:	Hiperbilirrubinemia (incluye aumento de la bilirrubina sanguínea)
Frecuentes:	Alteración de la función hepática
Infrecuentes:	Hepatotoxicidad, hepatitis tóxica, ictericia
De frecuencia desconocida:	Colestasis, hepatomegalia

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Frecuentes:	Sudores nocturnos, eccema, urticaria, hiperhidrosis, contusión, acné, dermatitis (incluye la alérgica, la exfoliativa y la acneiforme)
Infrecuentes:	Exantema exfoliativo, erupción medicamentosa, dolor cutáneo, equimosis, tumefacción facial
De frecuencia desconocida:	Psoriasis, eritema multiforme, eritema nudoso, úlcera cutánea, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, petequias, fotosensibilidad, ampolla, quiste cutáneo, hiperplasia sebácea, atrofia cutánea, cambio de color de la piel, exfoliación cutánea, hiperpigmentación cutánea, hipertrofia cutánea, hiperqueratosis

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo

Frecuentes:	Dolor torácico osteomuscular, dolor osteomuscular, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor en fosa
-------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------

lumbar, debilidad muscular

Infrecuentes: Rigidez osteomuscular, hinchazón articular

De frecuencia desconocida: Artritis

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Polaquiuria

Infrecuentes: Disuria, micción imperiosa, nicturia

De frecuencia desconocida: Insuficiencia renal, hematuria, incontinencia urinaria, cromaturia

Trastornos del aparato reproductor y de las mamas

Infrecuentes: Mastodinia, ginecomastia, disfunción eréctil

De frecuencia desconocida: Induración mamaria, menorragia, tumefacción del pezón

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración

Frecuentes: Pirexia, dolor torácico (incluye dolor torácico no cardíaco), dolor, malestar torácico, malestar

Infrecuentes: Edema facial, edema de estasis, enfermedad seudogripal, escalofríos, sensación de cambio de temperatura corporal (incluye sensación de calor, sensación de frío)

De frecuencia desconocida: Edema localizado

Pruebas complementarias

Muy frecuentes: Aumento de la alanina-transaminasa, aumento de la aspartato-transaminasa, aumento de la lipasa, aumento del colesterol lipoproteínico (incluye el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad y el de las lipoproteínas de alta densidad), aumento del colesterol total, aumento de los triglicéridos sanguíneos

Frecuentes:	Disminución de la hemoglobina, aumento de la amilasa sanguínea, aumento de la γ -glutamyltransferasa, aumento de la creatina-cinasa sanguínea, aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea, aumento de la insulina sanguínea, pérdida de peso, aumento de peso, disminución de las globulinas
Infrecuentes:	Aumento de la lactato-deshidrogenasa sanguínea, aumento de la urea sanguínea
De frecuencia desconocida:	Aumento de la troponina, aumento de la bilirrubina no conjugada sanguínea, disminución de la insulina sanguínea, disminución del péptido C de la insulina, aumento de la hormona paratiroidea sanguínea

Anomalías analíticas

En la Tabla 4 se presentan las anomalías clínicamente importantes o severas de los valores de laboratorio hematológicos o bioquímicos habituales.

Tabla 4 Anomalías analíticas de grado 3 o 4

	LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada			LMC Ph+, resistentes o intolerantes	
	Tasigna 300 mg dos veces al día N = 279	Tasigna 400 mg dos veces al día N = 277	Imatinib 400 mg una vez al día N = 280	<u>Tasigna 400 mg dos veces al día</u> LMC-FC N = 321	<u>Tasigna 400 mg dos veces al día</u> LMC-FA N = 137
Parámetros hematológicos					
Mielosupresión					
-Neutropenia	12%	11%	22%	31%	42%
- Trombocitopenia	10%	12%	9%	30%	42%

-Anemia	4%	5%	6%	11%	27%
Parámetros bioquímicos					
-Aumento de la creatinina	0%	0%	<1%	1%	<1%
-Aumento de la lipasa	9%	10%	4%	18%	18%
-Aumento de la SGOT (AST)	1%	3%	1%	3%	2%
-Aumento de la SGPT (ALT)	4%	9%	3%	4%	4%
-	8%	10%	10%	17%	15%
Hipofosfatemia					
-Aumento de la bilirrubina (total)	4%	9%	<1%	7%	9%
-Aumento de la glucosa	7%	7%	<1%	12%	6%
-Aumento del colesterol (total)	0%	1%	0%	*	*
-Aumento de los triglicéridos	0%	<1%	0	*	*

Para la presentación en esta tabla se han utilizado porcentajes con precisión de un decimal y se han redondeado al número entero correspondiente.

* Parámetro no recopilado.

Retirada del tratamiento en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que han logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida

Tras la retirada del tratamiento con Tassigna en el marco del intento de remisión exenta de tratamiento (RET) los pacientes pueden presentar síntomas osteomusculares con mayor frecuencia que antes de retirar el tratamiento, por ejemplo, mialgias, dolor en las extremidades, artralgias, dolor óseo, dolor raquídeo o dolor osteomuscular.

En un estudio clínico de fase II en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada (N=190), se notificaron síntomas osteomusculares en el 24,7% de los pacientes durante el año consecutivo a la retirada de Tassigna y en el 16,3% de los pacientes durante el año previo a la retirada.

En otro estudio clínico de fase II en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que recibieron Tassigna después de un tratamiento con imatinib (N=126), se notificaron síntomas osteomusculares en el 42,1% de los pacientes durante el año consecutivo a la retirada de Tassigna y en el 14,3% de los pacientes durante el año previo a la retirada.

Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Las reacciones adversas siguientes se han descrito desde la comercialización de Tasigna. Proceden de comunicaciones espontáneas de casos, de casos publicados en la literatura específica, de programas de acceso ampliado y de ensayos clínicos distintos de los realizados con miras al registro mundial del producto. Dado que se han notificado de forma voluntaria en una población cuyo tamaño no se conoce a ciencia cierta, no siempre es posible estimar de forma fidedigna su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al nilotinib (por eso se consideran «de frecuencia desconocida»).

De frecuencia desconocida: síndrome de lisis tumoral.

Nuevas Interacciones:

El nilotinib se metaboliza principalmente en el hígado y se espera que la CYP3A4 sea la forma que más contribuya al metabolismo oxidativo. El nilotinib también es sustrato de la bomba de expulsión de fármacos, la glucoproteína P (gp-P). Por consiguiente, los fármacos que afecten la CYP3A4 o la gp-P pueden modificar la absorción y la ulterior eliminación del nilotinib que haya ingresado en la circulación general.

Fármacos que pueden aumentar las concentraciones séricas de nilotinib

En un estudio de fase I del nilotinib administrado con imatinib (un sustrato de la gp-P y la CYP3A4), ambos fármacos ejercieron un leve efecto inhibitorio de la gp-P o la CYP3A4. Cuando los dos se administraron de forma simultánea, el AUC del imatinib aumentó entre un 18% y un 39%, y la del nilotinib, entre un 18% y un 40%.

La biodisponibilidad del nilotinib en sujetos sanos se triplicó cuando se administró este fármaco junto con ketoconazol, que es un inhibidor potente de la CYP3A4. Por consiguiente, debe evitarse el tratamiento simultáneo con inhibidores potentes de la CYP3A4, como el ketoconazol, el itraconazol, el voriconazol, el ritonavir, la claritromicina y la telitromicina. Se considerará la posibilidad de administrar otros fármacos que inhiban mínimamente la CYP3A4 o no la inhiban en absoluto.

Fármacos que pueden reducir las concentraciones séricas de nilotinib

En sujetos sanos que recibieron durante 12 días 600 mg diarios de rifampicina, fármaco inductor de la CYP3A4, la exposición sistémica (AUC) al nilotinib disminuyó un 80% aproximadamente.

Los inductores de la actividad de la CYP3A4 pueden aumentar el metabolismo del nilotinib y con ello reducir las concentraciones plasmáticas de este. La coadministración de fármacos inductores de la CYP3A4 (como la fenitoína, la rifampicina, la carbamazepina, el fenobarbital o la hierba de san Juan) puede reducir la exposición al nilotinib. En pacientes en los que esté indicado administrar un inductor de la CYP3A4 deben considerarse otras opciones farmacoterapéuticas con menor capacidad de inducción enzimática.

La solubilidad del nilotinib depende del pH y disminuye a medida que este aumenta. En sujetos sanos tratados durante 5 días con esomeprazol (40 mg una vez al día) se observó un aumento considerable del pH gástrico, pero la absorción del nilotinib solo disminuyó moderadamente (disminución de la $C_{máx}$ en un 27% y del $AUC_{0-\infty}$ en un 34%). Si fuera necesario, Tasigna puede administrarse junto con esomeprazol u otros inhibidores de la bomba de protones.

En un estudio realizado con sujetos sanos, no se observaron variaciones significativas en la farmacocinética del nilotinib cuando se administró una dosis única de 400 mg de Tasigna 10 horas después y 2 horas antes de administrar famotidina. Por lo tanto, cuando sea necesario el uso simultáneo de un bloqueante H_2 , este podrá administrarse unas 10 horas antes y unas 2 horas después de la dosis de Tasigna.

En ese mismo estudio, la administración de un antiácido (hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio/simeticona) 2 horas antes o después de una dosis única de 400 mg de Tasigna tampoco alteró la farmacocinética del nilotinib. Por lo tanto, en caso de necesidad, podrá administrarse un antiácido aproximadamente 2 horas antes o aproximadamente 2 horas después de la dosis de Tasigna.

Fármacos cuya concentración sistémica puede verse alterada por el nilotinib

El nilotinib es un inhibidor competitivo de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2D6 y de la UGT1A1 *in vitro*, y la K_i más baja corresponde a la CYP2C9 ($K_i = 0,13 \mu M$). Los estudios de inducción enzimática indican que el nilotinib puede considerarse un inductor *in vitro* de las actividades de la CYP2B6, la CYP2C8 y la CYP2C9.

En pacientes con LMC, el nilotinib administrado en dosis de 400 mg dos veces al día durante 12 días aumentó 2,6 veces la exposición sistémica al midazolam oral (que es un sustrato de la CYP3A4). El nilotinib es un inhibidor moderado de la

CYP3A4, de modo que la exposición sistémica a otros fármacos principalmente metabolizados por la CYP3A4 (como algunos inhibidores de la HMG-CoA-reductasa) puede incrementarse cuando estos se coadministren con nilotinib. Puede que haya que vigilar al paciente y ajustar la dosis en el caso de fármacos que sean sustratos de la CYP3A4 y tengan un estrecho índice terapéutico (como el alfentanilo, la ciclosporina, la dihidroergotamina, la ergotamina, el fentanilo, el sirolimús y el tacrolimús, entre otros) cuando se coadministren con el nilotinib.

En sujetos sanos, el nilotinib en concentraciones de interés clínico no alteraba la farmacocinética ni la farmacodinámica de la warfarina, que es un sustrato sensible de la CYP2C9. Tasigna puede usarse junto con warfarina sin que aumente el efecto anticoagulante.

Antiarrítmicos y otros fármacos que pueden prolongar el intervalo QT

Debe evitarse el uso concomitante de antiarrítmicos (como la amiodarona, la disopiramida, la procainamida, la quinidina y el sotalol, entre otros) y otros fármacos capaces de prolongar el intervalo QT (como la cloroquina, la halofantrina, la claritromicina, el haloperidol, la metadona, el moxifloxacino, el bepridil y la pimozida, entre otros)

Interacciones con los alimentos

La ingestión de nilotinib con alimentos aumenta la absorción y la biodisponibilidad del nilotinib, por lo que se alcanzan concentraciones séricas más altas. Debe evitarse siempre el consumo de jugo de pomelo (toronja) y de otros alimentos que inhiben la CYP3A4

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

Nueva Dosificación:

Posología y administración

Tasigna está disponible en dos dosis farmacéuticas (150 mg y 200 mg).

El tratamiento con Tasigna debe instaurarlo un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con leucemia mielógena crónica.

Si estuviera indicado clínicamente, Tasigna puede administrarse junto con factores de crecimiento hematopoyético, como la eritropoyetina o el G-CSF; asimismo, puede administrarse con hidroxiurea o anagrelida.

Se recomienda supervisar la respuesta de los pacientes con LMC Ph+ al tratamiento con Tasigna de manera sistemática y cuando se modifique la terapia, a fin de identificar las respuestas subóptimas, la pérdida de respuesta a la terapia, la falta de cumplimiento terapéutico por parte del paciente y las posibles interacciones farmacológicas. El adecuado tratamiento de la LMC dependerá de los resultados de esta supervisión.

Población destinataria general

Posología en los pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada

La dosis recomendada de Tasigna es de 300 mg dos veces al día. El tratamiento debe mantenerse en tanto se siga observando beneficio para el paciente.

Posología en los pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada que han logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida (RM4.5)

Cabe la posibilidad de retirar el tratamiento en los pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que hayan recibido 300 mg de Tasigna dos veces al día durante por lo menos 3 años si se ha logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida durante un año como mínimo inmediatamente antes de retirar la terapia. La retirada de Tasigna debe emprenderla un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con LMC.

Los pacientes aptos para la retirada del tratamiento con Tasigna deben ser objeto de una monitorización de la concentración de transcritos BCR-ABL y del hemograma completo (incluida la fórmula leucocitaria) una vez por mes durante un año, cada 6 semanas durante el segundo año y cada 12 semanas de allí en más. La monitorización de las concentraciones de transcritos BCR-ABL se hará con una prueba diagnóstica cuantitativa validada a fin de determinar el grado de respuesta molecular en la Escala Internacional (EI) con una sensibilidad de por lo menos una RM4.5.

En los pacientes que pierdan la RM4.0 pero no la respuesta molecular importante (RMI) durante la fase sin tratamiento, se debe monitorizar la concentración de transcritos BCR-ABL cada 2 semanas hasta que esta concentración regrese a un valor entre RM4.0 y RM4.5. Los pacientes que mantengan la concentración de BCR-ABL entre la RMI y RM4.0 durante un mínimo de 4 determinaciones consecutivas pueden volver a la pauta de monitorización original.

Los pacientes que dejen de presentar una RMI deben reanudar el tratamiento en las 4 semanas siguientes al momento en que ocurrió la pérdida de la remisión. La terapia con Tasigna debe reanudarse a la dosis de 300 mg dos veces al día o a una dosis menor de 400 mg una vez al día si el paciente fue objeto de una reducción de la dosis antes de retirar la terapia. Los pacientes que reanuden la terapia con Tasigna deben ser objeto de una monitorización mensual de la concentración de transcritos BCR-ABL hasta que se restablezca la RMI

Posología en los pacientes con LMC Ph+ en fase crónica o acelerada, resistentes o intolerantes por lo menos a un tratamiento previo, incluido el tratamiento con imatinib

18. La dosis recomendada de Tasigna es de 400 mg dos veces al día. El tratamiento debe mantenerse en tanto se siga observando beneficio para el paciente.

Posología en los pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que han logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida (RM4.5) con Tasigna después de la terapia previa con imatinib

Cabe la posibilidad de retirar el tratamiento en los pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que hayan recibido Tasigna durante por lo menos 3 años si se ha logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida durante un año como mínimo inmediatamente antes de retirar la terapia. La retirada de Tasigna debe emprenderla un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con LMC

Los pacientes aptos para la retirada del tratamiento con Tasigna deben ser objeto de una monitorización de la concentración de transcritos BCR-ABL y del hemograma completo (incluida la fórmula leucocitaria) una vez por mes durante un año, cada 6 semanas durante el segundo año y cada 12 semanas de allí en más. La monitorización de las concentraciones de transcritos BCR-ABL se hará con una prueba diagnóstica cuantitativa validada a fin de determinar el grado de respuesta molecular en la Escala Internacional (EI) con una sensibilidad de por lo menos una RM4.5.

Los pacientes con pérdida confirmada de la RM4.0 (2 determinaciones sucesivas efectuadas dejando transcurrir al menos 4 semanas entre ambas confirman dicha pérdida) o con pérdida de la RMI deben reanudar el tratamiento en las 4 semanas siguientes al momento en que ocurrió la

pérdida de la remisión. La terapia con Tasigna debe reanudarse con una dosis de 300 o 400 mg dos veces al día. Los pacientes que reanuden la terapia con TASIGNA deben ser objeto de una monitorización mensual de la concentración de transcritos BCR-ABL hasta que se restablezca la RMI previa o la RM4.0

19. Recomendaciones de vigilancia y ajustes de la dosis

Se recomienda realizar un ECG antes de iniciar el tratamiento con Tasigna y repetirlo al cabo de 7 días y cuando esté indicado desde el punto de vista clínico. Es necesario corregir la hipopotasemia y la hipomagnesemia antes de administrar Tasigna y vigilar periódicamente las concentraciones sanguíneas de potasio y magnesio durante el tratamiento, sobre todo en los pacientes propensos a dichas anomalías electrolíticas

Se han notificado aumentos en la concentración sérica de colesterol total con la administración de Tasigna Se determinará el lipidograma antes de iniciar el tratamiento con Tasigna y se evaluará de nuevo a los 3 y a los 6 meses de iniciar este, y luego al menos una vez por año durante el tratamiento prolongado.

Se han notificado aumentos de la glucemia con la administración de Tasigna. Se determinará la glucemia antes de iniciar el tratamiento con Tasigna y se harán controles durante este.

Existe la posibilidad de que aparezca un síndrome de lisis tumoral, por lo que se aconseja corregir toda deshidratación clínicamente significativa y tratar las concentraciones elevadas de ácido úrico antes de iniciar la administración de Tasigna

Puede que haya que interrumpir transitoriamente el tratamiento con Tasigna o reducir la dosis si aparecen reacciones adversas hematológicas (neutropenia, trombocitopenia) no relacionadas con la leucemia subyacente (véase la Tabla 1).

Tabla 1 Ajustes de la dosis en caso de neutropenia o trombocitopenia

LMC en fase crónica recién diagnosticada, tratada con 300 mg dos veces al día.	CAN* <1 x 10 ⁹ /l y/o cifra de plaquetas <50 x 10 ⁹ /l	Interrumpa la administración de Tasigna y vigile el hemograma. Reanude en un plazo de 2 semanas
--------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>LMC en fase crónica en pacientes resistentes o intolerantes, tratados con 400 mg dos veces al día.</p>		<p>con la dosis previa cuando la CAN sea $>1 \times 10^9/l$ o la cifra de plaquetas $>50 \times 10^9/l$. Si las cifras del hemograma permanecen bajas, puede ser necesario reducir la dosis a 400 mg una vez al día.</p>
<p>LMC en fase acelerada en pacientes resistentes o intolerantes, tratados con 400 mg dos veces al día.</p>	<p>CAN* $<0,5 \times 10^9/l$ y/o cifra de plaquetas $<10 \times 10^9/l$</p>	<p>Interrumpa la administración de Tasigna y vigile el hemograma. Reanude en un plazo de 2 semanas con la dosis previa cuando la CAN sea $>1,0 \times 10^9/l$ o la cifra de plaquetas $>20 \times 10^9/l$. Si las cifras del hemograma permanecen bajas, puede ser necesario reducir la dosis a 400 mg una vez al día.</p>

***CAN = cifra absoluta de neutrófilos**

Si aparece una toxicidad no hematológica moderada o severa clínicamente significativa, el tratamiento debe interrumpirse y debe vigilarse al paciente y tratarlo como convenga. Si la dosis anterior era de 300 mg dos veces al día (en el caso de pacientes adultos con LMC en fase crónica recién diagnosticada) o de 400 mg dos veces al día (en el caso de pacientes adultos con LMC en fase crónica o acelerada resistentes o intolerantes), una vez resuelta la toxicidad el tratamiento puede reanudarse con dosis de 400 mg una vez al día. Si la dosis anterior era de 400 mg una vez al día deberá retirarse permanentemente el tratamiento. Si fuera adecuado desde el punto de vista clínico, se intentará reaumentar la dosis a 300 mg (LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada) o 400 mg (LMC Ph+ en fase crónica o acelerada en pacientes resistentes o intolerantes) dos veces al día.

Aumento de la lipasa sérica: si el aumento es de grado 3 o 4, se debe reducir la dosis a 400 mg una vez al día o interrumpir el tratamiento. Se determinarán las concentraciones séricas de lipasa una vez al mes o cuando esté indicado desde el punto de vista clínico

Aumento de la bilirrubina y de las transaminasas hepáticas: si el aumento de las concentraciones de bilirrubina o de transaminasas hepáticas es de grado 3 o 4, se debe reducir la dosis a 400 mg una vez al día o interrumpir el tratamiento. Se determinarán las concentraciones de bilirrubina y de transaminasas hepáticas una vez al mes o cuando esté indicado desde el punto de vista clínico

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha establecido ni la seguridad ni la eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

En los ensayos clínicos, aproximadamente el 12% y el 30% de los sujetos (LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada o LMC Ph+ en fase crónica o acelerada en pacientes resistentes o intolerantes, respectivamente) tenían 65 años o más. No se observaron diferencias importantes entre los pacientes de 65 años o más y los adultos de entre 18 y 65 años en lo que respecta a la seguridad y la eficacia.

Disfunción renal

No se han llevado a cabo ensayos clínicos en pacientes con disfunción renal. En los ensayos clínicos se excluyó a los pacientes con concentraciones séricas de creatinina más de 1,5 veces mayores que el límite superior del intervalo normal de valores.

En los pacientes con disfunción renal no se prevé una disminución de la depuración corporal total del nilotinib, ya que ni este ni sus metabolitos se excretan en la orina.

Disfunción hepática

La disfunción hepática ejerce un efecto limitado sobre la farmacocinética del nilotinib. En los pacientes con disfunción hepática no es necesario ajustar la dosis, pero hay que tratarlos con cautela

Trastornos cardíacos

En los ensayos clínicos se excluyó a los pacientes con cardiopatías no controladas o importantes, tales como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradicardia clínicamente significativa.

Se debe tener precaución en los pacientes que presenten trastornos cardíacos de este tipo

Modo de administración

Tasigna debe tomarse dos veces al día, a intervalos de 12 horas aproximadamente, y nunca acompañado de alimentos. Las cápsulas deben ingerirse enteras con un poco de agua. No deben consumirse alimentos durante por lo menos dos horas antes y una hora después de cada toma

Si el paciente no puede deglutir las cápsulas, el contenido de cada cápsula puede dispersarse en una cucharadita de puré de manzana y debe tomarse de inmediato. No debe utilizarse ningún alimento que no sea puré de manzana ni más de una cucharadita de este

Si se omite una dosis, el paciente no debe tomar una dosis adicional, sino la dosis siguiente habitual, tal como se le haya prescrito.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Mielosupresión

El tratamiento con Tasigna se asocia a menudo con trombocitopenia, neutropenia y anemia (de grado 3 o 4 según los Criterios Comunes de Toxicidad del National Cancer Institute de los Estados Unidos), que aparecen con mayor frecuencia en los pacientes con leucemia mielógena crónica resistentes o intolerantes al imatinib y, en particular, en aquellos con leucemia mielógena crónica en fase acelerada. Durante los dos primeros meses se deberá realizar un hemograma completo cada 2 semanas y, luego, una vez por mes o cuando esté indicado desde el punto de vista clínico. En general, la mielosupresión fue reversible y respondió bien a la interrupción temporal de Tasigna o a la reducción de la dosis

Prolongación del intervalo QT

Los datos *in vitro* indican que el nilotinib puede prolongar la repolarización ventricular cardíaca (el intervalo QT).

En el estudio de fase III que se realizó en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada, la variación, con respecto al valor inicial, del intervalo QTcF medio cronopromediado («cronopromediado» significa que es el promedio de todos los valores de QTcF medidos en un período de tiempo) en el estado de equilibrio fue de 6 ms en el grupo tratado con 300 mg de nilotinib dos veces al día. Con la dosis recomendada de 300 mg dos veces al día ningún paciente presentó un QTcF absoluto superior a 480 ms ni se observaron episodios de taquicardia helicoidal (*torsade de pointes*).

En el estudio de fase II que se realizó en pacientes con LMC en fase crónica o acelerada resistentes o intolerantes al imatinib y tratados con 400 mg de nilotinib dos veces al día, la variación, con respecto al valor inicial, del intervalo QTcF medio cronopromediado en el estado de equilibrio fue de 5 ms en los pacientes con LMC en fase crónica y de 8 ms en los pacientes con LMC en fase acelerada. En 4 pacientes (<1%) se observó un QTcF superior a 500 ms.

En un estudio realizado en voluntarios sanos con exposiciones comparables a las de los pacientes, la variación, con respecto al valor inicial, del intervalo QTcF medio cronopromediado fue de 7 ms (IC \pm 4 ms) tras restar los resultados registrados con el placebo. Ningún paciente presentó un intervalo QTcF superior a 450 ms. Además, tampoco se observaron arritmias que revistiesen importancia clínica durante la realización del ensayo. En particular, no se observaron episodios de taquicardia helicoidal, ni pasajeros ni continuos.

Puede producirse una prolongación clínicamente significativa del intervalo QT cuando Tasigna se administra inadecuadamente con alimentos o con inhibidores potentes de la CYP3A4 o con medicamentos que se sabe que pueden prolongar dicho intervalo; por consiguiente, debe evitarse la administración simultánea con Tasigna

La presencia de hipopotasemia o hipomagnesemia puede aumentar las probabilidades de que los pacientes padezcan prolongaciones del intervalo QT

Tasigna debe utilizarse con cuidado en los pacientes que presenten una prolongación del intervalo QTc o corran un riesgo importante de presentarla, como son aquellos:

- con síndrome de intervalo QT largo;
- con cardiopatías no controladas o importantes, tales como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradicardia clínicamente significativa.

Muerte súbita

En los ensayos clínicos, se han notificado casos infrecuentes de muerte súbita (del 0,1% al 1%) en pacientes con LMC en fase crónica o acelerada resistentes o intolerantes al imatinib que estaban recibiendo Tasigna y tenían antecedentes personales de cardiopatía o factores de riesgo cardíaco importantes. Con frecuencia esos pacientes padecían otras enfermedades, además de la neoplasia maligna de fondo, o estaban recibiendo tratamiento con otros fármacos. Puede que las anomalías de la repolarización ventricular hayan sido factores contribuyentes. Según la exposición desde la comercialización (medida en años-paciente), la tasa estimada de notificación espontánea de muerte súbita es del 0,02% por año-paciente. En el estudio de fase III realizado en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada no hubo casos de muerte súbita.

Eventos cardiovasculares

Se han notificado eventos cardiovasculares tanto en un ensayo aleatorizado de fase III con nilotinib en pacientes recién diagnosticados de LMC como durante la comercialización del producto. En dicho ensayo clínico, con una mediana de tiempo de tratamiento de 60,5 meses los eventos cardiovasculares de grado 3 o 4 registrados comprendían arteriopatía periférica oclusiva (el 1,4% y el 1,1%, respectivamente, con 300 y 400 mg dos veces al día), cardiopatía isquémica (el 2,2% y el 6,1%, respectivamente, con 300 y 400 mg dos veces al día) y eventos cerebrovasculares isquémicos (el 1,1% y el 2,2%, respectivamente, con 300 y 400 mg dos veces al día). Se indicará a los pacientes que si presentan signos o síntomas agudos de eventos cardiovasculares, deben solicitar atención médica de inmediato. Durante el tratamiento con Tasigna es preciso evaluar el estado cardiovascular de los pacientes y vigilar y tratar activamente los factores de riesgo cardiovascular de conformidad con las directrices de referencia

Retención de líquido

En un estudio de fase III realizado en pacientes recién diagnosticados de LMC hubo casos infrecuentes (entre el 0,1% y el 1%) de formas severas de retención de líquido que guardaban relación con el fármaco, como derrame pleural, edema pulmonar y derrame pericárdico. En las comunicaciones recibidas desde la comercialización del producto se mencionan eventos similares. Todo aumento rápido e inesperado del peso corporal deberá investigarse cuidadosamente. Si durante el tratamiento con nilotinib aparecen signos de retención de líquido severa, se evaluará la causa y se tratará al paciente en consecuencia

Reactivación de la hepatitis B

Se han producido reactivaciones de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus después de que dichos pacientes recibieran inhibidores de la tirosina-cinasa BCR-ABL. Algunos casos relacionados con fármacos de la clase de los inhibidores de la tirosina-cinasa BCR-ABL evolucionaron hacia una insuficiencia hepática aguda o una hepatitis fulminante que requirió un trasplante de hígado o tuvo un desenlace mortal

Es necesario hacer una prueba de detección de la infección por el virus de la hepatitis B en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con nilotinib. Los pacientes que en la actualidad estén recibiendo un tratamiento con nilotinib deben someterse a una prueba de detección inicial de la infección por el virus de la hepatitis B a fin de identificar los portadores crónicos del virus. Es necesario consultar a un experto en hepatopatías y en el tratamiento de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento en los pacientes con serología positiva de anticuerpos contra el virus de la hepatitis B (incluidos los pacientes con enfermedad activa) y en los pacientes que den positivo en una prueba de detección de la hepatitis B durante el tratamiento. Los portadores del virus de la hepatitis B que necesiten tratamiento con nilotinib deben ser monitorizados de cerca en busca de signos o síntomas de infección activa por el virus de la hepatitis B durante la terapia y varios meses después de haberla finalizado.

Monitorización especial de los pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que han logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida

Requisitos para la retirada del tratamiento

En los pacientes aptos en quienes se ha podido confirmar que expresan los típicos transcritos BCR-ABL, e13a2/b2a2 o e14a2/b3a2, puede considerarse la posibilidad de retirar el tratamiento. Es necesario que los pacientes expresen los transcritos típicos BCR-ABL para que se pueda cuantificar el nivel de expresión de la oncoproteína BCR-ABL, evaluar el grado de respuesta molecular y determinar la posible pérdida de la remisión molecular después de la retirada del tratamiento con Tasisna.

Monitorización de los pacientes que han suspendido la terapia

La monitorización de las concentraciones de transcritos BCR-ABL en los pacientes aptos para la retirada del tratamiento se hará con una prueba diagnóstica cuantitativa validada a fin de determinar el grado de respuesta con una sensibilidad de por lo menos una RM4.5. Es necesario determinar las concentraciones de transcritos BCR-ABL antes y durante el período de retirada de la terapia

La pérdida de la RMI o la pérdida confirmada de la RM4.0 (2 determinaciones sucesivas efectuadas dejando transcurrir al menos 4 semanas entre ambas confirman dicha pérdida) desencadenará la reanudación del tratamiento en las 4 semanas siguientes al momento en que ocurrió la pérdida de la remisión. Se requiere una monitorización frecuente de las concentraciones de transcritos BCR-ABL y del hemograma completo (incluida la fórmula leucocitaria) para detectar la posible pérdida de la remisión. Los pacientes que no alcancen la RMI después de 3 meses tras la reanudación del tratamiento deben someterse a pruebas de detección de mutaciones que afectan el dominio cinásico de la proteína BCR-ABL.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento prolongado con Tasisna en niños y adolescentes.

Pruebas de laboratorio y vigilancia

Lípidos sanguíneos

En un estudio de fase III llevado a cabo en pacientes con LMC recién diagnosticada, el 1,1% de los pacientes tratados con 400 mg de nilotinib dos veces al día tenían elevaciones de grado 3 o 4 del colesterol total; sin embargo, no se observaron elevaciones de grado 3 o 4 en el grupo que recibió la dosis de 300 mg dos veces al día. Se recomienda determinar el lipidograma antes de iniciar el tratamiento con Tassigna, y evaluarlo de nuevo a los 3 y a los 6 meses de iniciar este, y luego al menos una vez por año durante el tratamiento prolongado. Si es necesario administrar un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa (es decir, un hipolipidemiante), consulte el apartado INTERACCIONES antes de iniciar este tratamiento, pues algunos inhibidores de la HMG-CoA-reductasa se metabolizan por la vía de la CYP3A4.

Glucemia

En un estudio de fase III en pacientes con LMC recién diagnosticada, el porcentaje de ellos que presentó un aumento de la glucemia de grado 3 o 4 fue del 6,9% entre los tratados con 400 mg de nilotinib dos veces al día y del 7,2% entre los tratados con 300 mg de nilotinib dos veces al día. Se recomienda evaluar la glucemia antes de iniciar el tratamiento con Tassigna y vigilarla a lo largo del tratamiento según esté indicado desde el punto de vista clínico. Si los resultados de los análisis indican que es necesario instaurar un tratamiento, el médico deberá atenerse a las normas de práctica clínica y las directrices terapéuticas locales.

Interacciones

No se debe administrar Tassigna con inhibidores potentes de la CYP3A4 ni con fármacos capaces de prolongar el intervalo QT, como los antiarrítmicos. Si fuera necesario administrar alguno de esos fármacos, se recomienda interrumpir antes el tratamiento con Tassigna, siempre que sea posible. Si no fuera posible interrumpir temporalmente dicho tratamiento, está indicado vigilar estrechamente al paciente por si se prolonga el intervalo QT.

La coadministración de Tassigna con inductores potentes de la CYP3A4 probablemente reduzca la exposición al nilotinib en grado clínicamente significativo. Por lo tanto, en los pacientes tratados con Tassigna debe optarse por la utilización simultánea de otros agentes terapéuticos con menor capacidad inductora de la CYP3A4.

Efecto de los alimentos

Los alimentos aumentan la biodisponibilidad del nilotinib. Tassigna no debe administrarse con alimentos y debe tomarse 2 horas después de la ingestión de los mismos. No se deben tomar alimentos hasta que pase por lo menos una hora después de cada dosis.

Debe evitarse siempre el consumo de jugo de pomelo (toronja) y de otros alimentos que inhiben la CYP3A4.

Disfunción hepática

La disfunción hepática ejerce un efecto limitado sobre la farmacocinética del nilotinib. En sujetos con disfunción hepática leve, moderada o severa, la administración de dosis únicas de nilotinib produjo, respectivamente, aumentos del 35%, el 35% y el 19% del área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo (AUC) en comparación con un grupo de sujetos cuya función hepática era normal. La $C_{m\acute{a}x}$ prevista del nilotinib en el estado de equilibrio aumentó un 29%, un 18% y un 22%, respectivamente. En los ensayos clínicos se excluyó a los pacientes con cifras de ALT o AST que fueran más de 2,5 veces mayores que el límite superior del intervalo normal de valores (o más de 5 veces mayores, si se debían a la enfermedad), o con cifras de bilirrubina total que fueran más de 1,5 veces mayores que dicho límite. El nilotinib se metaboliza fundamentalmente en el hígado. Se recomienda cautela en los pacientes con disfunción hepática

Lipasa sérica

Se han observado elevaciones de la lipasa sérica. Se recomienda cautela en los pacientes con antecedentes de pancreatitis. Si el aumento de la lipasa se acompaña de síntomas abdominales, es preciso interrumpir la administración del nilotinib y tomar las medidas diagnósticas pertinentes para descartar una pancreatitis

Gastrectomía total

La biodisponibilidad del nilotinib puede disminuir en los pacientes que han sido sometidos a una gastrectomía total, los cuales deben ser objeto de un seguimiento más frecuente.

Síndrome de lisis tumoral

Se han descrito casos de síndrome de lisis tumoral en pacientes tratados con Tasigna. El apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN contiene recomendaciones para vigilar la aparición de este trastorno.

Lactosa

Las cápsulas de Tasigna contienen lactosa, de modo que no se recomienda su uso en pacientes con trastornos hereditarios inusuales de intolerancia a la galactosa, deficiencia grave de lactasa o malabsorción de glucosa y galactosa.

Nuevas Reacciones Adversas

Resumen del perfil toxicológico

El perfil toxicológico del nilotinib que se describe a continuación se basa en datos de pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada que participaron en un ensayo aleatorizado de fase III comparativo con tratamiento activo y sin enmascaramiento, y de pacientes con LMC Ph+ en fase crónica o acelerada, resistentes o intolerantes, que sirvieron de base para definir las indicaciones enumeradas (véanse la Tabla 2 y el apartado INDICACIONES). También se suministran los datos toxicológicos de dos estudios de retirada del tratamiento con Tasigna y de un estudio de fase III en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que no respondían satisfactoriamente al imatinib.

En pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada

Los datos presentados a continuación reflejan la exposición a Tasigna en un estudio aleatorizado de fase III realizado en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada a los que se les administró la dosis recomendada de 300 mg dos veces al día ($n = 279$). La duración mediana del tratamiento fue de 60,5 meses (intervalo de valores: 0,1 a 70,8 meses).

Las reacciones adversas no hematológicas clasificadas como muy frecuentes ($\geq 10\%$) fueron: exantema, prurito, cefalea, náuseas, cansancio, alopecia, mialgias y dolor en la parte alta del abdomen. La mayoría de esas reacciones adversas fueron de grado leve o moderado (grado 1 o 2). Con menor frecuencia ($< 10\%$ y $\geq 5\%$) se observaron estreñimiento, diarrea, piel seca, espasmos musculares, artralgias, dolor abdominal, edema periférico,

vómitos y astenia; todas ellas eran de grado leve o moderado, se pudieron tratar y en general no obligaron a reducir la dosis. Hubo derrames pleurales y derrames pericárdicos en el 2% y <1%, respectivamente, de los pacientes que recibieron 300 mg de Tassigna dos veces al día, y ello con independencia de la relación causal. Se notificaron hemorragias gastrointestinales en el 3% de estos pacientes, y ello con independencia de la relación causal.

La variación, con respecto al inicio, del intervalo QTcF medio cronopromediado en el estado de equilibrio fue de 6 ms con la dosis recomendada de 300 mg de nilotinib dos veces al día. En el grupo tratado con 400 mg de nilotinib dos veces al día y en el tratado con 400 mg de imatinib una vez al día, dicha variación fue, respectivamente, de 6 ms y 3 ms. En los grupos tratados con Tassigna no hubo ningún paciente que presentara un intervalo QTcF absoluto superior a 500 ms durante el tratamiento y tampoco se observaron episodios de taquicardia helicoidal. En 5 pacientes (uno del grupo tratado con 300 mg dos veces al día y cuatro del grupo tratado con 400 mg dos veces al día) se observaron aumentos del intervalo QTcF superiores a 60 ms con respecto a los valores iniciales durante el tratamiento con Tassigna.

En ninguno de los grupos terapéuticos hubo pacientes que presentaran una fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) inferior al 45% durante el tratamiento. Tampoco se observó ningún caso en el que la FEVI descendiera un 15% o más con respecto al valor inicial.

No se han notificado casos de muerte súbita en ninguno de los grupos terapéuticos.

Entre las reacciones adversas hematológicas que afectaron al grupo tratado con 300 mg de nilotinib dos veces al día figuraba la mielosupresión: trombocitopenia (18%), neutropenia (15%) y anemia (8%). Las reacciones adversas bioquímicas fueron: aumento de la alanina-transaminasa (24%), hiperbilirrubinemia (16%), aumento de la aspartato-transaminasa (12%), aumento de la lipasa (11%), aumento de la bilirrubina sanguínea (10%), hiperglucemia (4%), hipercolesterolemia (3%) e hipertrigliceridemia (<1%). Las anomalías analíticas de grado 3 o 4 figuran en la Tabla 4.

En el 10% de los pacientes hubo que retirar el tratamiento debido a reacciones adversas.

En pacientes con LMC Ph+ en fase crónica o acelerada, resistentes o intolerantes

Los datos que se indican a continuación reflejan la exposición a Tasigna en 458 pacientes con LMC Ph+ en fase crónica ($n = 321$) o acelerada ($n = 137$) resistentes o intolerantes al menos a un tratamiento anterior, incluido el tratamiento con imatinib, que participaron en un estudio multicéntrico y sin enmascaramiento en el que recibieron la dosis recomendada de 400 mg dos veces al día.

Las reacciones adversas no hematológicas clasificadas como muy frecuentes ($\geq 10\%$ en la población conjunta de pacientes con LMC en fase crónica o acelerada) fueron: exantema, prurito, náuseas, cansancio, cefalea, estreñimiento, diarrea, vómitos y mialgias, casi siempre de grado leve o moderado. Se observaron con menor frecuencia alopecia, espasmos musculares, disminución del apetito, artralgias, dolor óseo, dolor abdominal, edema periférico y astenia ($< 10\%$ y $> 5\%$), y fueron de grado leve o moderado (grado 1 o 2).

En menos del 1% de los pacientes tratados con Tasigna se produjeron derrames pleurales y pericárdicos, así como complicaciones relacionadas con la retención de líquido. Menos del 1% de los pacientes presentaron insuficiencia cardíaca. Se notificaron hemorragias gastrointestinales y del sistema nervioso central (SNC) en el 1% y en menos del 1% de los pacientes, respectivamente.

En este estudio se registraron intervalos QTcF superiores a 500 ms en 4 pacientes ($< 1\%$). No se observaron episodios de taquicardia helicoidal, ni pasajeros ni continuos.

Las reacciones adversas hematológicas comprenden la mielosupresión: trombocitopenia (31%), neutropenia (17%) y anemia (14%). Las anomalías analíticas de grado 3 o 4 figuran en la Tabla 4.

En el 16% de los pacientes en fase crónica y en el 10% de los pacientes en fase acelerada hubo que retirar el tratamiento debido a reacciones adversas.

En un segundo estudio de fase III sin enmascaramiento que se llevó a cabo en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica, la mediana de la duración de la exposición fue de 23,6 meses (duración mínima de 0,2 meses, máxima de 24,6 meses).

Las reacciones adversas no hemáticas más frecuentes ($\geq 10\%$) consistieron en cefalea, náuseas, cansancio, mialgia y espasmos musculares. Los trastornos de la piel y del tejido subcutáneo más frecuentes fueron exantema

(28%) y prurito (24%). Casi todas estas reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada. Se observaron con una menor frecuencia ($\geq 5\%$ y $< 10\%$) estreñimiento, piel seca, dolor de extremidades, dolor en la parte superior del abdomen, alopecia, dolor abdominal, artralgia, diarrea, astenia, insomnio, foliculitis, vómito, disminución del apetito y pérdida de peso. Estas últimas reacciones fueron de intensidad leve a moderada, pudieron tratarse y generalmente no obligaron a reducir la dosis. El 14% de los pacientes suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas. No se observaron valores del intervalo QTc superiores a 500 ms en los pacientes tratados con el nilotinib.

Las reacciones adversas de grados 3 o 4 consistieron en neutrocitopenia (2%), anemia (1%), lipasa elevada (10%), ALT elevada (4%), hipofosfatemia (12%) y bilirrubina total elevada (5%).

En pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que no han logrado una respuesta molecular igual o superior a una reducción de 4,5 en escala logarítmica con un tratamiento con imatinib

Los datos que se indican a continuación proceden de un estudio aleatorizado de fase III sin enmascaramiento en el que pacientes adultos de ambos sexos con LMC Ph+ en fase crónica que habían recibido imatinib durante dos años fueron expuestos a TASIGNA (400 mg dos veces al día) o al imatinib (400 o 600 mg una vez al día) durante 48 meses. Los pacientes aleatorizados al grupo del imatinib recibieron la misma dosis de imatinib que estaban recibiendo antes de la aleatorización. La duración mediana de la exposición fue de 47,2 meses en el grupo de Tasigna y de 37,0 y 26,7 meses en las cohortes que recibieron 400 o 600 mg de imatinib, respectivamente.

Las reacciones adversas referidas por al menos el 20% de los pacientes del grupo de Tasigna y con mayor frecuencia que en el grupo del imatinib fueron cefalea, exantema y prurito. Una mayor proporción de pacientes en el grupo de TASIGNA que en el del imatinib refirieron eventos adversos que exigieron la retirada del tratamiento y eventos adversos que requirieron interrupciones o ajustes posológicos. Después del tratamiento con Tasigna se notificaron con frecuencia aumentos de la bilirrubina y las transaminasas.

Hasta la fecha de cierre de la base de datos de 48 meses se habían registrado tres muertes durante el tratamiento (dos en el grupo de Tasigna y una en el del imatinib). Otros tres pacientes murieron más de 28 días después de la retirada del tratamiento de estudio (uno en el grupo de Tasigna y dos en el del imatinib).

Al día 8 del tratamiento con Tasigna se observaron intervalos QTc >450 ms en 4 pacientes. No hubo pacientes con intervalos QTc >480 ms. Se registraron aumentos >30 ms en el intervalo QTc con respecto al inicio en 8 pacientes (7,9%). Ningún paciente del grupo de Tasigna tuvo prolongaciones del QTc >60 ms.

Reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia

En la Tabla 2 se muestran las reacciones adversas no hematológicas (excluidas las anomalías analíticas) que se notificaron, como mínimo, en un 5% de los pacientes tratados con Tasigna en los estudios clínicos que sirvieron de base para definir las indicaciones enumeradas. Están clasificadas según su frecuencia y las más frecuentes figuran en primer lugar. Dentro de cada grupo de frecuencia se citan por orden decreciente de gravedad. Además, la asignación de cada reacción adversa a una categoría de frecuencia se basa en la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$) o frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). La frecuencia se basa en la más elevada que se haya registrado en cualquier grupo tratado con Tasigna en ambos estudios, usando porcentajes con una precisión de un decimal.

Tabla 2 Reacciones adversas no hematológicas notificadas con mayor frecuencia ($\geq 5\%$ en cualquier grupo tratado con Tasigna)

Tabla 2 Reacciones adversas no hematológicas notificadas con mayor frecuencia ($\geq 5\%$ en cualquier grupo tratado con Tasigna)

Clase de órgano, aparato o sistema	Frecuencia	Reacción adversa	LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada						LMC Ph+ en fase crónica o acelerada, resistentes o intolerantes			
			Análisis al cabo de 60 meses						Análisis al cabo de 24 meses			
			Tasigna 300 mg dos veces al día	Tasigna 400 mg dos veces al día	Imatinib 400 mg una vez al día	Tasigna 300 mg dos veces al día	Tasigna 400 mg dos veces al día	Imatinib 400 mg una vez al día	Tasigna 400 mg dos veces al día			
			TODOS LOS GRADOS (%)			GRADO 3 o 4 (%)			TODOS LOS GRADOS (%)	GRADO 3 o 4 (%)	LMC-FC Grado 3 o 4 (%)	LMC-FA Grado 3 o 4 (%)
			N = 279 %	N = 277 %	N = 280 %	N = 279 %	N = 277 %	N = 280 %	N = 458 %	N = 458 %	N = 321 %	N = 137 %
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Disminución del apetito ¹	4	4	3	0	0	0	8	<1	<1	0
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Cefalea	18	22	10	2	1	<1	15	1	2	<1
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Náuseas	14	21	35	<1	1	<1	20	<1	<1	<1
	Muy frecuente	Estreñimiento	10	7	3	0	<1	0	12	<1	<1	0
	Muy frecuente	Diarrea	9	7	31	<1	0	3	11	2	2	<1
	Muy frecuente	Vómitos	6	9	19	0	1	0	10	<1	<1	0
	Muy frecuente	Dolor en la parte alta del abdomen	10	9	8	1	0	<1	5	<1	<1	0
	Frecuente	Dolor abdominal	6	6	4	0	<1	0	6	<1	<1	<1
	Frecuente	Dispepsia	5	5	6	0	<1	0	3	0	0	0
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Muy frecuente	Exantema	33	39	14	<1	3	2	28	1	2	0
	Muy frecuente	Prurito	18	16	5	<1	<1	0	24	<1	<1	0
	Muy frecuente	Alopecia	10	14	6	0	0	0	9	0	0	0

			LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada						LMC Ph+ en fase crónica o acelerada, resistentes o intolerantes			
			Análisis al cabo de 60 meses						Análisis al cabo de 24 meses			
			Tasigna 300 mg dos veces al día	Tasigna 400 mg dos veces al día	Imatinib 400 mg una vez al día	Tasigna 300 mg dos veces al día	Tasigna 400 mg dos veces al día	Imatinib 400 mg una vez al día	Tasigna 400 mg dos veces al día			
			TODOS LOS GRADOS (%)			GRADO 3 o 4 (%)			TODOS LOS GRADOS (%)	GRADO 3 o 4 (%)	LMC-FC Grado 3 o 4 (%)	LMC-FA Grado 3 o 4 (%)
Clase de órgano, aparato o sistema	Frecuencia	Reacción adversa	N = 279 %	N = 277 %	N = 280 %	N = 279 %	N = 277 %	N = 280 %	N = 458 %	N = 458 %	N = 321 %	N = 137 %
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	Muy frecuente	Mialgias	10	12	13	<1	<1	<1	10	<1	<1	<1
	Muy frecuente	Artralgias	8	10	8	<1	0	<1	7	<1	1	0
	Frecuente	Espasmos musculares	9	9	30	0	<1	1	8	<1	<1	0
	Frecuente	Dolor óseo	4	5	4	0	<1	<1	6	<1	<1	0
	Frecuente	Dolor en las extremidades	5	3	8	<1	<1	<1	5	<1	<1	<1
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Muy frecuente	Cansancio	12	11	13	0	<1	1	17	1	1	<1
	Frecuente	Astenia	9	5	9	<1	<1	0	6	0	0	0
	Frecuente	Edema periférico	5	7	18	<1	0	0	6	0	0	0

¹ También incluye el término preferido anorexia.

Los porcentajes se han redondeado al número entero correspondiente para su presentación en esta tabla. No obstante, se utilizan porcentajes con precisión de una cifra decimal para identificar los términos que aparecen con una frecuencia de al menos el 5% y clasificar los términos según las categorías de frecuencia.

Datos adicionales procedentes de los ensayos clínicos

Las reacciones adversas que se enumeran en este apartado se notificaron

			LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada						LMC Ph+ en fase crónica o acelerada, resistentes o intolerantes			
			Análisis al cabo de 60 meses						Análisis al cabo de 24 meses			
			Tasigna 300 mg dos veces al día	Tasigna 400 mg dos veces al día	Imatinib 400 mg una vez al día	Tasigna 300 mg dos veces al día	Tasigna 400 mg dos veces al día	Imatinib 400 mg una vez al día	Tasigna 400 mg dos veces al día			
			TODOS LOS GRADOS (%)			GRADO 3 o 4 (%)			TODOS LOS GRADOS (%)	GRADO 3 o 4 (%)	LMC-FC Grado 3 o 4 (%)	LMC-FA Grado 3 o 4 (%)
Clase de órgano, aparato o sistema	Frecuencia	Reacción adversa	N = 279 %	N = 277 %	N = 280 %	N = 279 %	N = 277 %	N = 280 %	N = 458 %	N = 458 %	N = 321 %	N = 137 %
	Muy frecuente	Piel seca	10	12	5	0	0	0	5	0	0	0
	Frecuente	Eritema	3	6	3	0	0	0	5	<1	<1	0

con una frecuencia inferior al 5% en los pacientes de los ensayos clínicos de Tasigna (que sirvieron de base para definir las indicaciones enumeradas) que recibieron las dosis recomendadas (frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; infrecuentes: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$; los eventos aislados se consideran de «frecuencia desconocida») (Tabla 3). En el caso de las anomalías analíticas, se incluyen también los eventos muy frecuentes ($\geq 1/10$) que no figuran en la Tabla 2. Estas reacciones adversas, que se han incluido según su importancia clínica y se han clasificado por orden decreciente de gravedad en cada categoría, proceden de dos ensayos clínicos: 1) Análisis realizado al cabo de 60 meses en una población de pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada y 2) Análisis realizado al cabo de 24 meses en

una población de pacientes con LMC Ph+ en fase crónica o acelerada, resistentes o intolerantes.

Tabla 3 Reacciones adversas notificadas en estudios clínicos en pacientes adultos

Infecciones e infestaciones	
Frecuentes:	Foliculitis, infección de las vías respiratorias altas (incluye faringitis, rinofaringitis, rinitis)
Infrecuentes:	Neumonía, bronquitis, infección de las vías urinarias, infección por el virus del herpes, candidiasis (incluye candidiasis oral), gastroenteritis
De frecuencia desconocida:	Septicemia, absceso subcutáneo, absceso anal, forúnculo, tiña del pie, reactivación de la hepatitis B
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	
Frecuentes:	Papiloma cutáneo
De frecuencia desconocida:	Papiloma oral, paraproteinemia
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	
Frecuentes:	Leucopenia, eosinofilia, neutropenia febril, pancitopenia, linfocitopenia
De frecuencia desconocida:	Trombocitopenia, leucocitosis
Trastornos del sistema inmunitario	
De frecuencia desconocida:	Hipersensibilidad
Trastornos endocrinos	
Infrecuentes:	Hipertiroidismo, hipotiroidismo
De frecuencia desconocida:	Hiperparatiroidismo secundario, tiroiditis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Hipofosfatemia (incluye disminución del fósforo sanguíneo)

Frecuentes:	Desequilibrio electrolítico (incluye hipomagnesemia, hiperpotasemia, hipopotasemia, hiponatremia, hipocalcemia, hipercalcemia, hiperfosfatemia), diabetes mellitus, hiperglucemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia
Infrecuentes:	Gota, deshidratación, aumento del apetito, dislipidemia
De frecuencia desconocida:	Hiperuricemia, hipoglucemia

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes:	Depresión, insomnio, ansiedad
De frecuencia desconocida:	Desorientación, estado confusional, amnesia, disforia

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes:	Mareo, neuropatía periférica, hipoestesia, parestesias
Infrecuentes:	Hemorragia intracraneal, accidente cerebrovascular isquémico, accidente isquémico transitorio, infarto cerebral, migraña (jaqueca), pérdida de conciencia (incluye el síncope), temblor, trastorno de la atención, hiperestesia
De frecuencia desconocida:	Accidente cerebrovascular, estenosis de la arteria basilar, edema cerebral, neuritis óptica, letargia, disestesia, síndrome de las piernas inquietas

Trastornos oculares

Frecuentes:	Hemorragia ocular, edema periorbitario, prurito ocular, conjuntivitis, sequedad ocular (incluye xeroftalmia)
Infrecuentes:	Disfunción visual, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, edema palpebral, fotopsias, hiperemia (escleral, conjuntival, ocular), irritación ocular, hemorragia conjuntival

De frecuencia desconocida: Papiledema, diplopía, fotofobia, hinchazón ocular, blefaritis, dolor ocular, coriorretinopatía, conjuntivitis alérgica, enfermedad de la superficie ocular

Trastornos del oído y el laberinto

Frecuentes: Vértigo

De frecuencia desconocida: Deficiencia auditiva, dolor de oído, acúfenos

Trastornos cardíacos

Frecuentes: Angina de pecho, arritmia (incluye bloqueo auriculoventricular, aleteo cardíaco, extrasístoles, fibrilación auricular, taquicardia, bradicardia), palpitaciones, prolongación del intervalo electrocardiográfico QT

Infrecuentes: Insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, coronariopatía, soplo cardíaco, derrame pericárdico, cianosis

De frecuencia desconocida: Disfunción ventricular, pericarditis, disminución de la fracción de expulsión

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipertensión arterial, crisis vasomotoras

Infrecuentes: Crisis hipertensiva, arteriopatía oclusiva periférica, claudicación intermitente, estenosis arterial en extremidades, hematoma, arteriosclerosis

De frecuencia desconocida: Choque hemorrágico, hipotensión arterial, trombosis, estenosis arterial periférica

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Frecuentes: Disnea, disnea de esfuerzo, epistaxis, tos, disfonía

Infrecuentes: Edema pulmonar, derrame pleural, neumopatía intersticial, dolor pleurítico, pleuresía, dolor faringolaríngeo, irritación de la garganta

De frecuencia desconocida: Hipertensión pulmonar,

desconocida:	sibilancias, dolor bucofaríngeo
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes:	Pancreatitis, molestias abdominales, distensión abdominal, dispepsia, disgeusia, flatulencia
Infrecuentes:	Hemorragia gastrointestinal, melena, úlceras bucales, reflujo gastroesofágico, estomatitis, dolor esofágico, xerostomía, gastritis, sensibilidad dental
De frecuencia desconocida:	Úlcera gastrointestinal perforada, hemorragia retroperitoneal, hematemesis, úlcera gástrica, esofagitis ulcerosa, subíleo, enterocolitis, hemorroides, hernia de hiato, rectorragia, gingivitis
Trastornos hepatobiliares	
Muy frecuentes:	Hiperbilirrubinemia (incluye aumento de la bilirrubina sanguínea)
Frecuentes:	Alteración de la función hepática
Infrecuentes:	Hepatotoxicidad, hepatitis tóxica, ictericia
De frecuencia desconocida:	Colestasis, hepatomegalia
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Sudores nocturnos, eccema, urticaria, hiperhidrosis, contusión, acné, dermatitis (incluye la alérgica, la exfoliativa y la acneiforme)
Infrecuentes:	Exantema exfoliativo, erupción medicamentosa, dolor cutáneo, equimosis, tumefacción facial
De frecuencia desconocida:	Psoriasis, eritema multiforme, eritema nudoso, úlcera cutánea, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, petequias, fotosensibilidad, ampolla, quiste cutáneo, hiperplasia sebácea, atrofia cutánea, cambio de color de la piel, exfoliación cutánea, hiperpigmentación cutánea, hipertrofia cutánea,

hiperqueratosis

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo

Frecuentes:	Dolor torácico osteomuscular, dolor osteomuscular, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor en fosa lumbar, debilidad muscular
Infrecuentes:	Rigidez osteomuscular, hinchazón articular
De frecuencia desconocida:	Artritis

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes:	Polaquiuria
Infrecuentes:	Disuria, micción imperiosa, nicturia
De frecuencia desconocida:	Insuficiencia renal, hematuria, incontinencia urinaria, cromaturia

Trastornos del aparato reproductor y de las mamas

Infrecuentes:	Mastodinia, ginecomastia, disfunción eréctil
De frecuencia desconocida:	Induración mamaria, menorragia, tumefacción del pezón

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración

Frecuentes:	Pirexia, dolor torácico (incluye dolor torácico no cardíaco), dolor, malestar torácico, malestar
Infrecuentes:	Edema facial, edema de estasis, enfermedad seudogripal, escalofríos, sensación de cambio de temperatura corporal (incluye sensación de calor, sensación de frío)
De frecuencia desconocida:	Edema localizado

Pruebas complementarias

Muy frecuentes:	Aumento de la alanina-transaminasa, aumento de la aspartato-transaminasa, aumento de la lipasa, aumento del colesterol lipoproteínico (incluye
------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad y el de las lipoproteínas de alta densidad), aumento del colesterol total, aumento de los triglicéridos sanguíneos</p>
Frecuentes:	<p>Disminución de la hemoglobina, aumento de la amilasa sanguínea, aumento de la γ-glutamyltransferasa, aumento de la creatina-cinasa sanguínea, aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea, aumento de la insulina sanguínea, pérdida de peso, aumento de peso, disminución de las globulinas</p>
Infrecuentes:	<p>Aumento de la lactato-deshidrogenasa sanguínea, aumento de la urea sanguínea</p>
De frecuencia desconocida:	<p>Aumento de la troponina, aumento de la bilirrubina no conjugada sanguínea, disminución de la insulina sanguínea, disminución del péptido C de la insulina, aumento de la hormona paratiroidea sanguínea</p>

Anomalías analíticas

En la Tabla 4 se presentan las anomalías clínicamente importantes o severas de los valores de laboratorio hematológicos o bioquímicos habituales.

Tabla 4 Anomalías analíticas de grado 3 o 4

LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada	LMC Ph+, resistentes o intolerantes
----------------------------------------------	-------------------------------------

	Tasigna 300 mg dos veces al día N = 279	Tasigna 400 mg dos veces al día N = 277	Imatinib 400 mg una vez al día N = 280	<u>Tasigna</u> <u>400 mg</u> <u>dos</u> <u>veces al</u> <u>día</u> LMC-FC N = 321	<u>Tasigna</u> <u>400 mg</u> <u>dos</u> <u>veces al</u> <u>día</u> LMC-FA N = 137
Parámetros hematológicos					
Mielosupresión					
-Neutropenia	12%	11%	22%	31%	42%
-Trombocitopenia	10%	12%	9%	30%	42%
-Anemia	4%	5%	6%	11%	27%
Parámetros bioquímicos					
-Aumento de la creatinina	0%	0%	<1%	1%	<1%
-Aumento de la lipasa	9%	10%	4%	18%	18%
-Aumento de la SGOT (AST)	1%	3%	1%	3%	2%
-Aumento de la SGPT (ALT)	4%	9%	3%	4%	4%
-Hipofosfatemia	8%	10%	10%	17%	15%
-Aumento de la bilirrubina (total)	4%	9%	<1%	7%	9%
-Aumento de la glucosa	7%	7%	<1%	12%	6%
-Aumento del colesterol (total)	0%	1%	0%	*	*
-Aumento de los triglicéridos	0%	<1%	0	*	*

Para la presentación en esta tabla se han utilizado porcentajes con precisión de un decimal y se han redondeado al número entero correspondiente.

*** Parámetro no recopilado.**

Retirada del tratamiento en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que han logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida

Tras la retirada del tratamiento con Tasigna en el marco del intento de remisión exenta de tratamiento (RET) los pacientes pueden presentar síntomas osteomusculares con mayor frecuencia que antes de retirar el tratamiento, por ejemplo, mialgias, dolor en las extremidades, artralgias, dolor óseo, dolor raquídeo o dolor osteomuscular.

En un estudio clínico de fase II en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada ($N=190$), se notificaron síntomas osteomusculares en el 24,7% de los pacientes durante el año consecutivo a la retirada de Tasigna y en el 16,3% de los pacientes durante el año previo a la retirada.

En otro estudio clínico de fase II en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que recibieron Tasigna después de un tratamiento con imatinib ($N=126$), se notificaron síntomas osteomusculares en el 42,1% de los pacientes durante el año consecutivo a la retirada de Tasigna y en el 14,3% de los pacientes durante el año previo a la retirada.

Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Las reacciones adversas siguientes se han descrito desde la comercialización de Tasigna. Proceden de comunicaciones espontáneas de casos, de casos publicados en la literatura específica, de programas de acceso ampliado y de ensayos clínicos distintos de los realizados con miras al registro mundial del producto. Dado que se han notificado de forma voluntaria en una población cuyo tamaño no se conoce a ciencia cierta, no siempre es posible estimar de forma fidedigna su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al nilotinib (por eso se consideran «de frecuencia desconocida»).

De frecuencia desconocida: síndrome de lisis tumoral.

Nuevas Interacciones:

El nilotinib se metaboliza principalmente en el hígado y se espera que la CYP3A4 sea la forma que más contribuya al metabolismo oxidativo. El nilotinib también es sustrato de la bomba de expulsión de fármacos, la glucoproteína P (gp-P). Por consiguiente, los fármacos que afecten la CYP3A4 o la gp-P pueden modificar la absorción y la ulterior eliminación del nilotinib que haya ingresado en la circulación general.

Fármacos que pueden aumentar las concentraciones séricas de nilotinib

En un estudio de fase I del nilotinib administrado con imatinib (un sustrato de la gp-P y la CYP3A4), ambos fármacos ejercieron un leve efecto inhibitor de la gp-P o la CYP3A4. Cuando los dos se administraron de forma simultánea, el AUC del imatinib aumentó entre un 18% y un 39%, y la del nilotinib, entre un 18% y un 40%.

La biodisponibilidad del nilotinib en sujetos sanos se triplicó cuando se administró este fármaco junto con ketoconazol, que es un inhibidor potente de la CYP3A4. Por consiguiente, debe evitarse el tratamiento simultáneo con inhibidores potentes de la CYP3A4, como el ketoconazol, el itraconazol, el voriconazol, el ritonavir, la claritromicina y la telitromicina. Se considerará la posibilidad de administrar otros fármacos que inhiban mínimamente la CYP3A4 o no la inhiban en absoluto.

Fármacos que pueden reducir las concentraciones séricas de nilotinib

En sujetos sanos que recibieron durante 12 días 600 mg diarios de rifampicina, fármaco inductor de la CYP3A4, la exposición sistémica (AUC) al nilotinib disminuyó un 80% aproximadamente.

Los inductores de la actividad de la CYP3A4 pueden aumentar el metabolismo del nilotinib y con ello reducir las concentraciones plasmáticas de este. La coadministración de fármacos inductores de la CYP3A4 (como la fenitoína, la rifampicina, la carbamazepina, el fenobarbital o la hierba de san Juan) puede reducir la exposición al nilotinib. En pacientes en los que esté indicado administrar un inductor de la CYP3A4 deben considerarse otras opciones farmacoterapéuticas con menor capacidad de inducción enzimática.

La solubilidad del nilotinib depende del pH y disminuye a medida que este aumenta. En sujetos sanos tratados durante 5 días con esomeprazol (40 mg una vez al día) se observó un aumento considerable del pH gástrico, pero la absorción del nilotinib solo disminuyó moderadamente (disminución de la $C_{máx}$ en un 27% y del $AUC_{0-\infty}$ en un 34%). Si fuera necesario, Tassigna puede administrarse junto con esomeprazol u otros inhibidores de la bomba de protones.

En un estudio realizado con sujetos sanos, no se observaron variaciones significativas en la farmacocinética del nilotinib cuando se administró una dosis única de 400 mg de Tassigna 10 horas después y 2 horas antes de administrar famotidina. Por lo tanto, cuando sea necesario el uso simultáneo

de un bloqueante H₂, este podrá administrarse unas 10 horas antes y unas 2 horas después de la dosis de Tasigna.

En ese mismo estudio, la administración de un antiácido (hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio/simeticona) 2 horas antes o después de una dosis única de 400 mg de Tasigna tampoco alteró la farmacocinética del nilotinib. Por lo tanto, en caso de necesidad, podrá administrarse un antiácido aproximadamente 2 horas antes o aproximadamente 2 horas después de la dosis de Tasigna.

Fármacos cuya concentración sistémica puede verse alterada por el nilotinib
El nilotinib es un inhibidor competitivo de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2D6 y de la UGT1A1 *in vitro*, y la Ki más baja corresponde a la CYP2C9 (Ki = 0,13 µM). Los estudios de inducción enzimática indican que el nilotinib puede considerarse un inductor *in vitro* de las actividades de la CYP2B6, la CYP2C8 y la CYP2C9.

En pacientes con LMC, el nilotinib administrado en dosis de 400 mg dos veces al día durante 12 días aumentó 2,6 veces la exposición sistémica al midazolam oral (que es un sustrato de la CYP3A4). El nilotinib es un inhibidor moderado de la CYP3A4, de modo que la exposición sistémica a otros fármacos principalmente metabolizados por la CYP3A4 (como algunos inhibidores de la HMG-CoA-reductasa) puede incrementarse cuando estos se coadministren con nilotinib. Puede que haya que vigilar al paciente y ajustar la dosis en el caso de fármacos que sean sustratos de la CYP3A4 y tengan un estrecho índice terapéutico (como el alfentanilo, la ciclosporina, la dihidroergotamina, la ergotamina, el fentanilo, el sirolimús y el tacrolimús, entre otros) cuando se coadministren con el nilotinib.

En sujetos sanos, el nilotinib en concentraciones de interés clínico no alteraba la farmacocinética ni la farmacodinámica de la warfarina, que es un sustrato sensible de la CYP2C9. Tasigna puede usarse junto con warfarina sin que aumente el efecto anticoagulante.

Antiarrítmicos y otros fármacos que pueden prolongar el intervalo QT

Debe evitarse el uso concomitante de antiarrítmicos (como la amiodarona, la disopiramida, la procainamida, la quinidina y el sotalol, entre otros) y otros fármacos capaces de prolongar el intervalo QT (como la cloroquina, la halofantrina, la claritromicina, el haloperidol, la metadona, el moxifloxacino, el bepridil y la pimozida, entre otros)

Interacciones con los alimentos

La ingestión de nilotinib con alimentos aumenta la absorción y la biodisponibilidad del nilotinib, por lo que se alcanzan concentraciones séricas más altas.

Debe evitarse siempre el consumo de jugo de pomelo (toronja) y de otros alimentos que inhiben la CYP3A4

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y declaración sucinta al presente concepto.

3.1.9.3. APRONAX® 275 mg APRONAX® 550 mg APRONAX® LIQUID - GELS

Expediente : 41773/40600/20039712
Radicado : 20181067157/20181067161/20181067163
Fecha : 09/04/2018
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

- Cada Tableta Recubierta contiene 275 mg de Naproxeno Sódico
- Cada Tableta Recubierta contiene 550 mg Naproxeno Sódico
- Cada Cápsula de Gelatina Blanda contiene 275 mg de Naproxeno Sódico

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta / Cápsula de Gelatina Blanda

Indicaciones:

Analgésico, Antipirético.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Reacción alérgica al ácido acetilsalicílico o a otros aines. Asma, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Desórdenes de la coagulación. Enfermedad cardiovascular. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. No administrar durante el embarazo en especial durante el tercer trimestre y la lactancia. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml / min). Se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Precauciones: en pacientes ancianos utilizar la dosis mínima. Evítese tomar este producto simultáneamente con alcohol. Puede aumentar los efectos anticoagulantes de la cumarina. No emplee este medicamento por más de 3 días para la fiebre y por más de 10 días para el dolor. Si los síntomas persisten o empeoran, 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 y Precauciones
- Información Para Prescribir Versión 06. Basado en GSLQC fecha de decisión: Octubre 16 , 2017

Nueva Dosificación:

Régimen de dosis

La máxima dosis diaria de naproxeno base equivalente no debe sobrepasar 1000 mg (equivalente a 1100 mg de naproxeno sódico). Una dosis diaria (24 horas) de naproxeno base equivalente a 1000 mg no debe sobrepasarse a no ser que sea ordenado, de otro modo, por un profesional de la salud o autorizado por una autoridad local de salud.

Tableta recubierta o cápsula de naproxeno sódico de 275 mg

1 tableta cada 6-8 horas o 1 tableta cada 12 horas

Tableta recubierta de naproxeno sódico de 550 mg

1 tableta cada 24 horas.

Los efectos indeseados se pueden minimizar al usar la dosis mínima efectiva para la menor duración necesaria para controlar los síntomas.

El naproxeno sódico no se debe tomar por más de 10 días, a no ser que el médico lo prescriba de otro modo. Si el dolor o la fiebre persisten o sí cambian los síntomas, es necesario consultar a un médico.

Liberación inmediata, formas de dosis sólidas orales:

Para la artritis reumatoide, osteoartritis y espondilitis anquilosante, tomar naproxeno sódico de 275 o 550 mg, dos veces al día.

Para el manejo del dolor, dismenorrea primaria y tendinitis y bursitis aguda, la dosis inicial recomendada es de 550 mg de naproxeno sódico seguido por 550 mg cada 12 horas o 275 mg cada 6 a 8 horas, tal y como se requiera. Luego, la dosis total diaria no debe sobrepasa 1100 mg de naproxeno sódico.

Para la gota aguda, la dosis inicial recomendada de naproxeno sódico es de 825 mg seguido por 275 mg cada 8 horas.

Nuevas Contraindicaciones y Advertencias:

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al principio activo o a sus excipientes. Reacción alérgica al ácido acetilsalicílico o a otros AINEs. Asma, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Desórdenes de la coagulación. Enfermedad cardiovascular. Insuficiencia cardiaca severa Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. No administrar durante el embarazo en especial durante el tercer trimestre y la lactancia. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml / min). Se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante de Naproxeno con ácido acetilsalicílico (ASA) incluyendo inhibidores selectivos de COX-2 debe evitarse El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Nuevas Precauciones: En pacientes ancianos utilizar la dosis mínima. No se recomienda el uso de este producto en niños menores de 16 años. Evítese tomar este producto simultáneamente con alcohol. Puede aumentar los efectos anticoagulantes de la cumarina. No emplee este medicamento por más de tres (3) días para la fiebre y por más de diez (10) días. Si los síntomas persisten o empeoran, consulte a su médico.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, 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 y Precauciones**
- **Información Para Prescribir Versión 06. Basado en GSLQC fecha de decisión: Octubre 16 , 2017**

Nueva Dosificación:

Régimen de dosis

La máxima dosis diaria de naproxeno base equivalente no debe sobrepasar 1000 mg (equivalente a 1100 mg de naproxeno sódico). Una dosis diaria (24 horas) de naproxeno base equivalente a 1000 mg no debe sobrepasarse a no ser que sea ordenado, de otro modo, por un profesional de la salud o autorizado por una autoridad local de salud.

Tableta recubierta o cápsula de naproxeno sódico de 275 mg
1 tableta cada 6-8 horas o 1 tableta cada 12 horas

Tableta recubierta de naproxeno sódico de 550 mg
1 tableta cada 24 horas.

Los efectos indeseados se pueden minimizar al usar la dosis mínima efectiva para la menor duración necesaria para controlar los síntomas.

El naproxeno sódico no se debe tomar por más de 10 días, a no ser que el médico lo prescriba de otro modo. Si el dolor o la fiebre persisten o si cambian los síntomas, es necesario consultar a un médico.

Liberación inmediata, formas de dosis sólidas orales:

Para la artritis reumatoide, osteoartritis y espondilitis anquilosante, tomar naproxeno sódico de 275 o 550 mg, dos veces al día.

Para el manejo del dolor, dismenorrea primaria y tendinitis y bursitis aguda, la dosis inicial recomendada es de 550 mg de naproxeno sódico seguido por 550 mg cada 12 horas o 275 mg cada 6 a 8 horas, tal y como se requiera. Luego, la dosis total diaria no debe sobrepasa 1100 mg de naproxeno sódico.

Para la gota aguda, la dosis inicial recomendada de naproxeno sódico es de 825 mg seguido por 275 mg cada 8 horas.

Nuevas Contraindicaciones y Advertencias:

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al principio activo o a sus excipientes. Reacción alérgica al ácido acetilsalicílico o a otros AINEs. Asma, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Desórdenes de la coagulación. Enfermedad cardiovascular. Insuficiencia cardíaca severa Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. No

administrar durante el embarazo en especial durante el tercer trimestre y la lactancia. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml / min). Se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante de Naproxeno con ácido acetilsalicílico (ASA) incluyendo inhibidores selectivos de COX-2 debe evitarse El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Nuevas Precauciones: En pacientes ancianos utilizar la dosis mínima. No se recomienda el uso de este producto en niños menores de 16 años. Evítese tomar este producto simultáneamente con alcohol. Puede aumentar los efectos anticoagulantes de la cumarina. No emplee este medicamento por más de tres (3) días para la fiebre y por más de diez (10) días. Si los síntomas persisten o empeoran, consulte a su médico.

3.1.9.4. DOLEX DURA+ TABLETAS DE LIBERACION PROLONGADA

Expediente : 19977884
Radicado : 20181071326
Fecha : 13/04/2018
Interesado : GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 665 mg de acetaminofén

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada

Indicaciones: Analgésico, Antipirético.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al acetaminofén. La dosis máxima al día no puede exceder 4 g. precauciones y advertencias: en pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento que contiene acetaminofén/paracetamol. Si los síntomas persisten, consulte a su médico. Manténgase el producto fuera del alcance de los niños. nota: el ítem de la dosis máxima al día no puede exceder 4 g hace parte integral de la dosis y modo de uso

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 Indicaciones
- Modificación de Precauciones y Advertencias
- Información Para prescribir Versión 05 (Febrero de 2018) GDSV7.0

Nueva Dosificación
Información para prescribir:

- 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 sostenida.

Información para el consumidor:

- 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.
- No tomar más de 4 gramos de acetaminofén (6 tabletas) en 24 horas.
- Niños menores de 12 años: no recomendado
- No exceder la dosis recomendada.
- Use la dosis más baja necesaria para tratar sus síntomas y por el tiempo necesario más corto.
- 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, porque esto puede afectar las propiedades de liberación sostenida

Sobredosis:

Información para prescribir:

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.

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.

Información para el consumidor:

Sobredosis: Si excedió la dosis recomendada, acudir inmediatamente al hospital incluso si no hay síntomas, debido al riesgo de falla hepática.

Nuevas Indicaciones:

Información para prescribir:

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

20. Dolor de oído / Otolgia

Dolor y fiebre asociados con infecciones del tracto respiratorio incluyendo gripas y resfriados

Dolor por Osteoartritis

Información para el consumidor:

Analgésico – Antipirético.

**Los usos a incluir serán uno o varios de los mencionados en la información para prescribir que se adaptará de acuerdo al tamaño del empaque

Nuevas Precauciones y Advertencias: Información para prescribir:

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.”

Información para el consumidor:

Precauciones y Advertencias: Contiene Acetaminofén. No tome más de la dosis recomendada ya que puede causar daño grave al hígado. No usar el medicamento si está tomando otro que contenga Acetaminofén para tratar el dolor, fiebre, síntomas de resfriado, o para ayudar a dormir. Siempre leer y seguir lo descrito en el empaque. Consultar al médico antes de usar si: tiene problemas en hígado o riñón; está bajo de peso o desnutrido; toma alcohol regularmente (es posible que deba evitar el consumo del producto por completo o limitar la cantidad de acetaminofén que pueda tomar); tiene una infección severa, está gravemente desnutrido o gravemente bajo de peso o es un consumidor crónico de alcohol (esto puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica; sus signos incluyen: respiración con dificultad, profunda, rápida; sensación de malestar /nauseas, de estar enfermo/vómito, y pérdida del apetito, en cuyo caso debe contactar al médico de inmediato si presenta una combinación de estos síntomas o no mejoran). Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños. Embarazo y Lactancia: Hable con el profesional en salud antes de tomar acetaminofén si está embarazada. Utilizar la dosis efectiva más baja y la duración más corta de tratamiento.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustarse al concepto del Acta No. 03 de 2014 SEMPB, numeral 3.6.1.

3.1.9.5. FLOLAN INYECTABLE 1,5 mg

Expediente : 19919673
Radicado : 20181077263
Fecha : 22/04/2018
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A

Composición: Cada vial contiene 1.5mg de Epoprostenol

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Diálisis renal: el uso de flolan se indica en la diálisis renal cuando el uso de heparina conlleve a un alto riesgo de ocasionar o agravar el sangrado, o cuando el uso de heparina se contraíndique por otro motivo. Hipertensión arterial pulmonar: flolan está indicado en la hipertensión arterial pulmonar (PAH por sus siglas en inglés) con el fin de mejorar la capacidad para el ejercicio. Los estudios en los que se estableció la eficacia incluyeron predominantemente pacientes con

sintomatología clase funcional III-IV de la OMS y PAH de etiología idiopática o hereditaria o PAH asociada a enfermedad de tejido conectivo.

Contraindicaciones: contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco. Pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva secundaria a una disfunción ventricular izquierda grave. No debería ser utilizado de forma crónica en los pacientes que desarrollan un edema pulmonar durante el periodo de ajuste de la dosis. Se debe tener cuidado en evitar la extravasación durante su administración y el consiguiente riesgo de lesión tisular. Es recomendable efectuar una monitorización estándar de la actividad anticoagulante en pacientes que reciben simultáneamente fármacos anticoagulantes.

Precauciones: Se han comunicado elevaciones en las concentraciones séricas de glucosa

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 y advertencias
- Modificación de efectos adversos
- Inserto versión GDS29/IP116
- Información para prescribir versión GDS29/IP116

Nueva dosificación:

Dosis y Administración

La formulación Flolan en polvo liofilizado debe reconstituirse antes de usarse. Cualquier dilución adicional debe llevarse a cabo utilizando únicamente las soluciones que se recomiendan. La infusión de la solución final debe filtrarse con un filtro estéril de 0.22 micrones o 0.20 micrones antes o durante la administración (véase Instrucciones para su Uso/Manejo).

Flolan preparado con diluyente estéril (pH 12) no se debe utilizar con ningún material de preparación o de administración que contenga tereftalato de polietileno (PET) o tereftalato de polietilenglicol (PETG; véase Incompatibilidades).

Poblaciones

- Adultos

Diálisis Renal

Flolan sólo es adecuado para administrarse mediante infusión continua, ya sea intravascularmente o en la sangre suministrada por el dializador.

Se ha encontrado que el siguiente programa de infusión es eficaz en los adultos:

Antes de la diálisis: 4 nanogramos/kg/min por vía intravenosa durante 15 minutos
Durante la diálisis: 4 nanogramos/kg/min mediante la entrada arterial del dializador.

Se debe suspender la infusión al final de la diálisis.

La dosis recomendada para diálisis renal sólo debe excederse con una vigilancia cuidadosa de la tensión arterial del paciente.

Hipertensión Arterial Pulmonar

Se ha encontrado que los siguientes programas son eficaces.

Variación de dosificación a corto plazo (aguda)

Se requiere poner en práctica un método de variación de dosificación a corto plazo, donde ésta se administre a través de una vía venosa central o periférica, con el fin de determinar la velocidad de infusión a largo plazo. La velocidad inicial de infusión consiste en 2 nanogramos/kg/min y aumenta en incrementos de 2 nanogramos/kg/min cada 15 minutos, o más, hasta que se obtiene un beneficio hemodinámico máximo o surgen efectos farmacológicos limitantes de la dosis.

Si no se tolera la velocidad inicial de infusión de 2 nanogramos/kg/min, debe identificarse una dosis inferior que sea tolerada por el paciente.

Infusión continúa a largo plazo

La infusión continua a largo plazo de Flolan debe administrarse a través de un catéter venoso central. Se pueden emplear infusiones intravenosas periféricas temporales hasta establecer un acceso central. Las infusiones a largo plazo deben

tener una velocidad inicial de 4 nanogramos/kg/min por debajo de la velocidad de infusión máxima tolerada, determinada durante la variación de dosificación a corto plazo. Si la velocidad de infusión máxima tolerada es de 5 nanogramos/kg/min o menor, habrá de iniciarse la infusión a largo plazo a una velocidad de 1 nanogramo/kg/min.

Ajustes en la dosificación

Los cambios realizados en la velocidad de infusión a largo plazo deben basarse en la persistencia, recurrencia o agravamiento de los síntomas de hipertensión arterial pulmonar del paciente, o en la ocurrencia de efectos adversos ocasionados por la administración de dosis excesivas de Flolan.

En general, es de esperarse que con el tiempo surja la necesidad de realizar aumentos en la dosificación a partir de la dosis inicial a largo plazo. Si los síntomas de hipertensión arterial pulmonar persisten, o vuelven a presentarse después de una mejoría, se debe considerar una titulación ascendente en la dosificación. La velocidad de infusión debe aumentarse en incrementos de 1 a 2 nanogramos/kg/min, a intervalos suficientemente amplios para permitir la evaluación de la respuesta clínica; estos intervalos deben ser de cuando menos 15 minutos. Después de establecer una nueva velocidad de infusión, debe mantenerse al paciente bajo observación y vigilarse la frecuencia cardiaca y tensión arterial durante varias horas, tanto en bipedestación como en decúbito supino, con el fin de asegurar la tolerabilidad de la nueva dosis.

Durante la infusión a largo plazo, es posible que se requiera disminuir la velocidad de infusión para tratar la ocurrencia de los efectos farmacológicos que se relacionaron con la dosis y fueron similares a los observados durante el periodo de variación de dosificación, aunque en ocasiones los efectos adversos pueden resolverse sin necesidad de realizar ajustes en la dosificación. Las reducciones en la dosificación deben hacerse en forma gradual, en decrementos de 2 nanogramos/kg/min cada 15 minutos, o más, hasta que se resuelvan los efectos limitantes de la dosis. Se debe evitar la suspensión abrupta de la administración de Flolan o las reducciones súbitas y significativas en las velocidades de infusión. Excepto en situaciones potencialmente mortales (p.ej., inconsciencia, síncope, etc.) las velocidades de infusión de Flolan sólo deben ajustarse bajo la dirección de un médico (Véase Advertencias y Precauciones).

- Niños

No existe información específica concerniente al uso de Flolan en diálisis renal o hipertensión arterial pulmonar en niños.

- Pacientes de Edad Avanzada

No existe información específica concerniente al uso de Flolan en diálisis renal o hipertensión arterial pulmonar en pacientes mayores de 65 años de edad. En general, se debe hacer una selección cuidadosa de las dosis de los pacientes de edad avanzada, la cual debe reflejar una mayor frecuencia de ocurrencia de disminución de la función hepática, renal (en caso de hipertensión pulmonar primaria o secundaria) o cardíaca, así como enfermedades concomitantes u otras terapias medicamentosas coadministradas.

Nuevas precauciones y advertencias:
Advertencias y Precauciones

Debido al elevado pH de las soluciones finales para infusión, debe tenerse cuidado para evitar una extravasación durante su administración, así como el riesgo consecutivo de daño tisular.

Flolan es un potente vasodilatador pulmonar y sistémico. Los efectos cardiovasculares que se presentan durante la infusión desaparecen en un lapso de 30 minutos después de finalizar la administración.

Flolan es un potente inhibidor de la agregación plaquetaria, por lo cual se debería contemplar un aumento en el riesgo de complicaciones hemorrágicas, especialmente en pacientes que presenten otros factores de riesgo de hemorragia (véase Interacciones).

Si se presenta una hipotensión excesiva durante la administración de Flolan, debe reducirse la dosificación o suspenderse la infusión. La hipotensión puede llegar a ser profunda, y puede ocasionar pérdida de la conciencia.

Durante la administración de Flolan, debe vigilarse la tensión arterial y la frecuencia cardíaca. Flolan puede aumentar o disminuir la frecuencia cardíaca. Se cree que el cambio depende tanto de la frecuencia cardíaca basal como de la concentración de Flolan administrada.

Los efectos de Flolan en la frecuencia cardíaca podrían enmascarse por el uso concomitante de fármacos que afecten los reflejos cardiovasculares.

Se han comunicado elevaciones en las concentraciones séricas de glucosa.

El diluyente estéril carece de conservadores, por lo cual cada frasco debe utilizarse una sola vez y luego desecharse.

Diálisis Renal

Es posible que el efecto hipotensor de Flolan llegue a ser mayor con el uso de una solución amortiguadora de acetato en el baño de diálisis durante la diálisis renal.

Durante la diálisis renal con Flolan, debe asegurarse que el gasto cardiaco aumente más allá de lo mínimo, con la finalidad de que la entrega de oxígeno a los tejidos periféricos no disminuya.

Flolan no es un anticoagulante convencional. En la diálisis renal, se ha empleado exitosamente como sustituto de la heparina, pero en una pequeña proporción de diálisis se han desarrollado coágulos en el circuito de diálisis, los cuales ocasionan la terminación de la diálisis. Cuando Flolan se emplea como monoterapia, es posible que las mediciones no sean confiables, como por ejemplo, la del tiempo de coagulación sanguínea.

Hipertensión Arterial Pulmonar

Se debe evitar el retiro o interrupción abrupta de la infusión, excepto en situaciones potencialmente mortales (p.ej. pérdida del estado despierto, colapso, etc). Una interrupción abrupta de la terapia podría inducir un rebote de la hipertensión arterial pulmonar, dando como resultado mareos, astenia, exacerbación de la disnea, y podría conducir a la muerte.

Flolan sólo debe emplearse por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de estos trastornos.

Las variaciones de dosificación a corto plazo con Flolan deben llevarse a cabo en un hospital que cuente con personal y equipo adecuados para establecer una vigilancia hemodinámica y un cuidado de urgencia.

Durante la variación de dosificación, algunos pacientes con hipertensión arterial pulmonar han desarrollado edema pulmonar, el cual puede asociarse a enfermedad venooclusiva pulmonar.

Flolan se infunde continuamente a través de un catéter venoso central permanente, mediante una pequeña bomba portátil para infusión. Por tanto, en la terapia con Flolan se requiere que el paciente se comprometa con la reconstitución del fármaco en un ambiente estéril, la administración del mismo, el cuidado del catéter venoso central permanente y el acceso a educación intensiva y continua para el paciente.

La técnica de esterilidad debe aplicarse en la preparación del fármaco y el cuidado del catéter. Hasta las interrupciones más breves en el suministro de Flolan son capaces de ocasionar un rápido deterioro sintomático. Antes de tomar la decisión de administrar Flolan en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, debe obtenerse el consentimiento del paciente una vez que se le haya informado sobre la elevada probabilidad de que se requiera administrar la terapia con Flolan durante periodos prolongados, posiblemente años. Además, se debe considerar la capacidad del paciente para aceptar y cuidar un catéter intravenoso permanente y una bomba para infusión.

Nuevas reacciones adversas:

A continuación, se listan los efectos adversos por clase de sistema de órganos y frecuencia de ocurrencia. La frecuencia de ocurrencia se define como: muy frecuente $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$); frecuente $\geq 1/100$ y $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$); infrecuente $\geq 1/1000$ y $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$); raro $\geq 1/10,000$ y $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$); muy raro $< 1/10,000$ ($< 0.01\%$).

La interpretación de los efectos adversos que aparecen durante la administración a largo plazo de *FLOLAN* es complicada, debido a las características clínicas de la enfermedad subyacente tratada.

Infecciones e Infestaciones	
Frecuente	Septicemia (generalmente relacionada con el sistema de entrega de <i>FLOLAN</i>) Se han reportado infecciones relacionadas con el catéter causadas por organismos no siempre considerados como patógenos (incluyendo micrococcus)
Trastornos sanguíneos y del Sistema Linfático	
Frecuente	Disminución en el recuento de trombocitos, hemorragia en varios sitios (p.ej., pulmones, vías gastrointestinales, epistaxis, intracraneal, post-procedimiento, retroperitoneal)

Muy raro	Esplenomegalia, Hiperesplenismo
Trastornos Endocrinos	
Muy raro	Hipertiroidismo
Trastornos Psiquiátricos	
Frecuente	Ansiedad, nerviosismo
Muy raro	Agitación
Trastornos del Sistema Nervioso	
Muy frecuente	Cefalea
Trastornos Cardiacos	
Frecuente	Se ha comunicado taquicardia, como respuesta a la administración de dosis de <i>FLOLAN</i> de 5 nanogramos/kg/min, e inferiores.
	Han surgido casos de bradicardia, ocasionalmente acompañada por hipotensión ortostática, en voluntarios sanos que reciben dosis de <i>FLOLAN</i> superiores a 5 nanogramos/kg/min. Se ha presentado bradicardia asociada con un descenso considerable en la tensión arterial sistólica y diastólica después de la administración intravenosa de una dosis de <i>FLOLAN</i> equivalente a 30 nanogramos/kg/min en voluntarios sanos conscientes.
Muy raro	<i>Insuficiencia cardiaca de alto gasto</i>
Trastornos Vasculares	
Muy frecuente	Rubefacción facial (observada hasta en pacientes bajo anestesia)
Común	Hipotensión
Muy raro	Ascitis, palidez extrema
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Infrecuente	Edema pulmonar
Trastornos Gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas, vómito, diarrea
Frecuente	Cólico abdominal (ocasionalmente comunicado como molestia abdominal)
Infrecuente	Boca seca

Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo	
Frecuente	Exantema
Infrecuente	Sudoración
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo	
Muy frecuente	Dolor masetérico
Frecuente	Artralgia
Trastornos Generales y en el Sitio de Administración	
Muy frecuente	Dolor (inespecífico)
Frecuentes	Dolor en el sitio de inyección*, dolor torácico
Raro	Infección local*
Muy raros	Enrojecimiento en el sitio de infusión*, oclusión del catéter intravenoso largo*, astenia, tensión torácica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, 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 y advertencias**
- **Modificación de efectos adversos**
- **Inserto versión GDS29/IP16**
- **Información para prescribir versión GDS29/IP16**

Nueva dosificación:

Dosis y Administración

La formulación Flolan en polvo liofilizado debe reconstituirse antes de usarse. Cualquier dilución adicional debe llevarse a cabo utilizando únicamente las soluciones que se recomiendan. La infusión de la solución final debe filtrarse con un filtro estéril de 0.22 micrones o 0.20 micrones antes o durante la administración.

Flolan preparado con diluyente estéril (pH 12) no se debe utilizar con ningún material de preparación o de administración que contenga tereftalato de polietileno (PET) o tereftalato de polietilenglicol (PETG).

Poblaciones

- **Adultos**

Diálisis Renal

Flolan sólo es adecuado para administrarse mediante infusión continua, ya sea intravascularmente o en la sangre suministrada por el dializador.

Se ha encontrado que el siguiente programa de infusión es eficaz en los adultos:

Antes de la diálisis: 4 nanogramos/kg/min por vía intravenosa durante 15 minutos

Durante la diálisis: 4 nanogramos/kg/min mediante la entrada arterial del dializador.

Se debe suspender la infusión al final de la diálisis.

La dosis recomendada para diálisis renal sólo debe excederse con una vigilancia cuidadosa de la tensión arterial del paciente.

Hipertensión Arterial Pulmonar

Se ha encontrado que los siguientes programas son eficaces.

Variación de dosificación a corto plazo (aguda)

Se requiere poner en práctica un método de variación de dosificación a corto plazo, donde ésta se administre a través de una vía venosa central o periférica, con el fin de determinar la velocidad de infusión a largo plazo. La velocidad inicial de infusión consiste en 2 nanogramos/kg/min y aumenta en incrementos de 2 nanogramos/kg/min cada 15 minutos, o más, hasta que se obtiene un beneficio hemodinámico máximo o surgen efectos farmacológicos limitantes de la dosis.

Si no se tolera la velocidad inicial de infusión de 2 nanogramos/kg/min, debe identificarse una dosis inferior que sea tolerada por el paciente.

Infusión continua a largo plazo

La infusión continua a largo plazo de Flolan debe administrarse a través de un catéter venoso central. Se pueden emplear infusiones intravenosas periféricas temporales hasta establecer un acceso central. Las infusiones a largo plazo deben tener una velocidad inicial de 4 nanogramos/kg/min por debajo de la velocidad de infusión máxima tolerada, determinada durante la variación de dosificación a corto plazo. Si la velocidad de infusión máxima tolerada es de 5 nanogramos/kg/min o menor, habrá de iniciarse la infusión a largo plazo a una velocidad de 1 nanogramo/kg/min.

Ajustes en la dosificación

Los cambios realizados en la velocidad de infusión a largo plazo deben basarse en la persistencia, recurrencia o agravamiento de los síntomas de hipertensión arterial pulmonar del paciente, o en la ocurrencia de efectos adversos ocasionados por la administración de dosis excesivas de Flolan.

En general, es de esperarse que con el tiempo surja la necesidad de realizar aumentos en la dosificación a partir de la dosis inicial a largo plazo. Si los síntomas de hipertensión arterial pulmonar persisten, o vuelven a presentarse después de una mejoría, se debe considerar una titulación ascendente en la dosificación. La velocidad de infusión debe aumentarse en incrementos de 1 a 2 nanogramos/kg/min, a intervalos suficientemente amplios para permitir la evaluación de la respuesta clínica; estos intervalos deben ser de cuando menos 15 minutos. Después de establecer una nueva velocidad de infusión, debe mantenerse al paciente bajo observación y vigilarse la frecuencia cardiaca y tensión arterial durante varias horas, tanto en bipedestación como en decúbito supino, con el fin de asegurar la tolerabilidad de la nueva dosis.

Durante la infusión a largo plazo, es posible que se requiera disminuir la velocidad de infusión para tratar la ocurrencia de los efectos farmacológicos que se relacionaron con la dosis y fueron similares a los observados durante el periodo de variación de dosificación, aunque en ocasiones los efectos adversos pueden resolverse sin necesidad de realizar ajustes en la dosificación. Las reducciones en la dosificación deben hacerse en forma gradual, en decrementos de 2 nanogramos/kg/min cada 15 minutos, o más, hasta que se resuelvan los efectos limitantes de la dosis. Se debe evitar la suspensión abrupta de la administración de Flolan o las reducciones súbitas

y significativas en las velocidades de infusión. Excepto en situaciones potencialmente mortales (p.ej., inconsciencia, síncope, etc.) las velocidades de infusión de Flolan sólo deben ajustarse bajo la dirección de un médico.

- **Niños**

No existe información específica concerniente al uso de Flolan en diálisis renal o hipertensión arterial pulmonar en niños.

- **Pacientes de Edad Avanzada**

No existe información específica concerniente al uso de Flolan en diálisis renal o hipertensión arterial pulmonar en pacientes mayores de 65 años de edad. En general, se debe hacer una selección cuidadosa de las dosis de los pacientes de edad avanzada, la cual debe reflejar una mayor frecuencia de ocurrencia de disminución de la función hepática, renal (en caso de hipertensión pulmonar primaria o secundaria) o cardíaca, así como enfermedades concomitantes u otras terapias medicamentosas coadministradas.

Nuevas precauciones y advertencias: Advertencias y Precauciones

Debido al elevado pH de las soluciones finales para infusión, debe tenerse cuidado para evitar una extravasación durante su administración, así como el riesgo consecutivo de daño tisular.

Flolan es un potente vasodilatador pulmonar y sistémico. Los efectos cardiovasculares que se presentan durante la infusión desaparecen en un lapso de 30 minutos después de finalizar la administración.

Flolan es un potente inhibidor de la agregación plaquetaria, por lo cual se debería contemplar un aumento en el riesgo de complicaciones hemorrágicas, especialmente en pacientes que presenten otros factores de riesgo de hemorragia.

Si se presenta una hipotensión excesiva durante la administración de Flolan, debe reducirse la dosificación o suspenderse la infusión. La hipotensión puede llegar a ser profunda, y puede ocasionar pérdida de la conciencia.

Durante la administración de Flolan, debe vigilarse la tensión arterial y la frecuencia cardiaca. Flolan puede aumentar o disminuir la frecuencia cardiaca. Se cree que el cambio depende tanto de la frecuencia cardiaca basal como de la concentración de Flolan administrada.

Los efectos de Flolan en la frecuencia cardiaca podrían enmascarse por el uso concomitante de fármacos que afecten los reflejos cardiovasculares.

Se han comunicado elevaciones en las concentraciones séricas de glucosa.

El diluyente estéril carece de conservadores, por lo cual cada frasco debe utilizarse una sola vez y luego desecharse.

Diálisis Renal

Es posible que el efecto hipotensor de Flolan llegue a ser mayor con el uso de una solución amortiguadora de acetato en el baño de diálisis durante la diálisis renal.

Durante la diálisis renal con Flolan, debe asegurarse que el gasto cardiaco aumente más allá de lo mínimo, con la finalidad de que la entrega de oxígeno a los tejidos periféricos no disminuya.

Flolan no es un anticoagulante convencional. En la diálisis renal, se ha empleado exitosamente como sustituto de la heparina, pero en una pequeña proporción de diálisis se han desarrollado coágulos en el circuito de diálisis, los cuales ocasionan la terminación de la diálisis. Cuando Flolan se emplea como monoterapia, es posible que las mediciones no sean confiables, como por ejemplo, la del tiempo de coagulación sanguínea.

Hipertensión Arterial Pulmonar

Se debe evitar el retiro o interrupción abrupta de la infusión, excepto en situaciones potencialmente mortales (p.ej. pérdida del estado despierto, colapso, etc). Una interrupción abrupta de la terapia podría inducir un rebote de la hipertensión arterial pulmonar, dando como resultado mareos, astenia, exacerbación de la disnea, y podría conducir a la muerte.

Flolan sólo debe emplearse por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de estos trastornos.

Las variaciones de dosificación a corto plazo con Flolan deben llevarse a cabo en un hospital que cuente con personal y equipo adecuados para establecer una vigilancia hemodinámica y un cuidado de urgencia.

Durante la variación de dosificación, algunos pacientes con hipertensión arterial pulmonar han desarrollado edema pulmonar, el cual puede asociarse a enfermedad venooclusiva pulmonar.

Flolan se infunde continuamente a través de un catéter venoso central permanente, mediante una pequeña bomba portátil para infusión. Por tanto, en la terapia con Flolan se requiere que el paciente se comprometa con la reconstitución del fármaco en un ambiente estéril, la administración del mismo, el cuidado del catéter venoso central permanente y el acceso a educación intensiva y continua para el paciente.

La técnica de esterilidad debe aplicarse en la preparación del fármaco y el cuidado del catéter. Hasta las interrupciones más breves en el suministro de Flolan son capaces de ocasionar un rápido deterioro sintomático. Antes de tomar la decisión de administrar Flolan en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, debe obtenerse el consentimiento del paciente una vez que se le haya informado sobre la elevada probabilidad de que se requiera administrar la terapia con Flolan durante periodos prolongados, posiblemente años. Además, se debe considerar la capacidad del paciente para aceptar y cuidar un catéter intravenoso permanente y una bomba para infusión.

Nuevas reacciones adversas:

A continuación, se listan los efectos adversos por clase de sistema de órganos y frecuencia de ocurrencia. La frecuencia de ocurrencia se define como: muy frecuente $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$); frecuente $\geq 1/100$ y $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$); infrecuente $\geq 1/1000$ y $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$); raro $\geq 1/10,000$ y $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$); muy raro $< 1/10,000$ ($< 0.01\%$).

La interpretación de los efectos adversos que aparecen durante la administración a largo plazo de *FLOLAN* es complicada, debido a las características clínicas de la enfermedad subyacente tratada.

Infecciones e Infestaciones	
Frecuente	Septicemia (generalmente relacionada con el sistema de entrega de <i>FLOLAN</i>) Se han reportado infecciones relacionadas con el catéter causadas por organismos no siempre considerados como patógenos (incluyendo micrococcus)
Trastornos sanguíneos y del Sistema Linfático	
Frecuente	Disminución en el recuento de trombocitos, hemorragia en varios sitios (p.ej., pulmones, vías gastrointestinales, epistaxis, intracraneal, post-procedimiento, retroperitoneal)
Muy raro	Esplenomegalia, Hiperesplenismo
Trastornos Endocrinos	
Muy raro	Hipertiroidismo
Trastornos Psiquiátricos	
Frecuente	Ansiedad, nerviosismo
Muy raro	Agitación
Trastornos del Sistema Nervioso	
Muy frecuente	Cefalea
Trastornos Cardiacos	
Frecuente	Se ha comunicado taquicardia, como respuesta a la administración de dosis de <i>FLOLAN</i> de 5 nanogramos/kg/min, e inferiores.
	Han surgido casos de bradicardia, ocasionalmente acompañada por hipotensión ortostática, en voluntarios sanos que reciben dosis de <i>FLOLAN</i> superiores a 5 nanogramos/kg/min. Se ha presentado bradicardia asociada con un descenso considerable en la tensión arterial sistólica y diastólica después de la administración intravenosa de una dosis de <i>FLOLAN</i> equivalente a 30 nanogramos/kg/min en voluntarios sanos conscientes.
Muy raro	<i>Insuficiencia cardiaca de alto gasto</i>
Trastornos Vasculares	
Muy frecuente	Rubefacción facial (observada hasta en pacientes bajo anestesia)
Común	Hipotensión

Muy raro	Ascitis, palidez extrema
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Infrecuente	Edema pulmonar
Trastornos Gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas, vómito, diarrea
Frecuente	Cólico abdominal (ocasionalmente comunicado como molestia abdominal)
Infrecuente	Boca seca
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo	
Frecuente	Exantema
Infrecuente	Sudoración
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo	
Muy frecuente	Dolor masetérico
Frecuente	Artralgia
Trastornos Generales y en el Sitio de Administración	
Muy frecuente	Dolor (inespecífico)
Frecuentes	Dolor en el sitio de inyección*, dolor torácico
Raro	Infección local*
Muy raros	Enrojecimiento en el sitio de infusión*, oclusión del catéter intravenoso largo*, astenia, tensión torácica

3.1.9.6. DOLEX FORTE NF DOLEX FORTE

Expediente : 20071759 / 19945074
 Radicado : 20181036152 / 20181036155
 Fecha : 26/02/2018
 Interesado : GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene 500mg de acetaminofén + 65mg de cafeína
 Cada tableta contiene 500mg de acetaminofén + 65mg de cafeína

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Analgésico antipirético.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén, la cafeína o a los componentes de la fórmula.

Precauciones y advertencias:

- En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento.
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- Debe evitarse el consumo excesivo de té o de café simultáneamente con este producto.
- Los parabenos pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas). Manténgase el producto fuera del alcance de los niños.

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 y advertencias
- Información para prescribir versión 07 (Octubre 2017) GDS V7.0

Nueva dosificación:

Dosis y administración

- Se administra por vía oral únicamente.
- Adultos (incluyendo personas de la tercera edad) y niños de 12 años en adelante:
 - 1 a 2 tabletas cada 4-6 horas según sea requerido.
 - La dosis máxima diaria es de 6 tabletas (3000 mg de acetaminofén/ 390mg de cafeína).
- 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
- Niños menores de 12 años: no se recomienda.

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 presenten síntomas de sobredosificación.

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 por sobredosis, debido al riesgo de daño hepático retardado.

Antídoto: N-acetilcisteína o Metionina.

La sobredosificación con cafeína puede generar dolor epigástrico, vómito, diuresis, taquicardia o arritmia cardiaca, estimulación del Sistema Nervioso Central (insomnio, inquietud, excitación, agitación, ansiedad, temblor y convulsiones). Debe tenerse en cuenta que, si aparecen síntomas clínicamente significativos de sobredosis de cafeína por este producto, la cantidad ingerida podría estar asociada con una toxicidad hepática seria producida por el acetaminofén. Antídoto: No hay un antídoto específico disponible, no obstante, podrá ser necesario brindar medidas de soporte para tratar los síntomas que se presenten tales como antagonistas de receptores beta adrenérgicos para revertir los efectos cardiotóxicos.

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, la 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.
- Cada tableta contiene 0,446 mg de sodio.
- Metil, Etil y propil para hidroxibenzoato sódico (parabenos) pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas)
- Debe evitarse el consumo excesivo de cafeína (ej. café, té y algunas bebidas enlatadas) simultáneamente con este producto.
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

Uso en embarazo

No se recomienda el uso durante el embarazo. No se recomienda el consumo de cafeína durante el embarazo por el posible riesgo de incremento de aborto espontáneo asociado a su consumo.

Lactancia:

No se recomienda el uso durante la lactancia. La cafeína en la leche materna potencialmente puede tener un efecto estimulante en niños alimentados con leche materna, pero no ha sido observada toxicidad significativa.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto se encuentra en estudio el radicado número 17107900 allegado por el interesado.

**3.1.9.7. DOLEX AVANZADO
DOLEX ACTIVGEL
DOLEX NIÑOS 100 mg TABLETAS MASTICABLE
DOLEX NIÑOS SUSPENSION 250mg/ 5mL
DOLEX TABLETAS
DOLEX TABLETAS RECUBIERTAS
DOLEX TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20001852 / 20058810 / 32187 / 19994800 / 227348 / 19904924 / 20068891

Radicado : 20181015271 / 20181015274 / 20181015277 / 20181015281 / 20181015283 / 20181015289 / 20181015291

Fecha : 29/01/2018

Interesado : GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene 500mg de Acetaminofén

Cada capsula de gelatina blanda contiene 500mg de Acetaminofén

Cada tableta masticable contiene 100mg de Acetaminofén

Cada 100mL de suspensión contiene 5g de Acetaminofén

Cada tableta contiene 500mg de Acetaminofén

Cada tableta recubierta contiene 500mg de Paracetamol

Cada tableta recubierta contiene 500mg de Acetaminofén

Forma farmacéutica:

Indicaciones:

Analgésico, antipirético.

Contraindicaciones:

Expediente: 20001852 dolex® avanzado

Hipersensibilidad al medicamento. Precauciones y advertencias: en pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento que contiene acetaminofén/paracetamol. Manténgase el producto fuera del alcance de los niños.

Expediente: 20058810 dolex activgel

No use el producto si usted es alérgico al acetaminofén/paracetamol o a los otros ingredientes del producto.

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 conducir a un trasplante de hígado o la muerte.
- una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el acetaminofén. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica 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 o que son grandes consumidores crónicos de alcohol.
- en pacientes con estados de deficiencia de glutatión como sepsis, 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.

Expediente: 32187 dolex niños 100 mg tabletas masticables

Hipersensibilidad al acetaminofen. Precauciones y advertencias: En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento que contiene acetaminofén/paracetamol. Si los síntomas persisten, consulte a su médico. Manténgase el producto fuera del alcance de los niños

Expediente: 19994800 dolex niños suspensión 250mg/5ml

Hipersensibilidad al acetaminofén. 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 conducir a un trasplante de hígado o la muerte.
- una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el acetaminofén. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica 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 o que son grandes consumidores crónicos de alcohol.
- en pacientes con estados de deficiencia de glutatión como sepsis, 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.

Expediente: 227348 dolex tabletas

Hipersensibilidad al acetaminofen. Administrar con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Precauciones y advertencias:

- en pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento que contiene acetaminofén.
- si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- manténgase el producto fuera del alcance de los niños.

Expediente: 19904924 dolex tabletas recubiertas

Hipersensibilidad al acetaminofén. Precauciones y advertencias: - en pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento que contiene acetaminofén/paracetamol. - si los síntomas persisten, consulte a su médico. - manténgase el producto fuera del alcance de los niños.

Expediente: 20068891 dolex® tabletas recubiertas

Hipersensibilidad al acetaminofén. Administrar con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o renal. 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 conducir a un trasplante de hígado o la muerte.
- una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el acetaminofén. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica 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 o que son grandes consumidores crónicos de alcohol.
- en pacientes con estados de deficiencia de glutatión como sepsis, 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.

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 grupo etario
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Información para prescribir Dolex Avanzado: Versión 07 (Enero 2018) GDS V7.0
- Información para prescribir Dolex Activgel: Versión 05 (Enero de 2018) GDS V7.0
- Información para prescribir Dolex Niños 100 mg Tabletas masticables: Versión 13 (Enero de 2018) GDS V7.0
- Información para prescribir Dolex Niños Suspensión: Versión 09 (Enero de 2018) GDS V7.0
- Información para prescribir Dolex Tabletas: Versión 10 (Enero de 2018) GDS V7.0
- Información para prescribir Dolex Tabletas Recubiertas: Versión 10 (Enero de 2018) GDS V7.0
- Textos para incluir en los empaques o para generar inserto – Información dirigida al consumidor

Nueva dosificación:

**DOLEX AVANZADO
DOLEX TABLETAS RECUBIERTAS
DOLEX TABLETAS RECUBIERTAS**

- 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).

Niños

Niños de 9 a 11 años: 500 mg de acetaminofén (1 tableta).
Niños de 6 a 8 años: 250 mg de acetaminofén (1/2 tableta).
Niños menores de 6 años: no recomendado.

Niños de 6 a 11 años:

- No administrar más de 4 dosis en un período de 24 horas.
- No usar por más de 3 días sin consultar al médico.
- La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser dividida en dosis de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.

Información para el consumidor:

- Se administra por vía oral únicamente.
- No exceder la dosis recomendada.
- Use la dosis más baja necesaria para tratar sus síntomas y por el tiempo necesario más corto.
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas

Adultos y niños mayores de 12 años

- 1 tableta (500 mg) de Acetaminofén, cada 4-6 horas, según sea requerido.
- No tomar más de 3 gramos de Acetaminofén (6 tabletas) en 24 horas.

NIÑOS

- Niños de 9 a 11 años: 500 mg de Acetaminofén (1 tableta).
- Niños de 6 a 8 años: 250 mg de Acetaminofén (1/2 tableta).
- Niños menores de 6 años: no recomendado.

Niños de 6 a 11 años:

- No administrar más de 4 dosis en un período de 24 horas.
- No usar por más de 3 días sin consultar al médico.
- La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser dividida en dosis de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.

DOLEX ACTIVGEL

- 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
- La dosis máxima diaria es de 6 cápsulas blandas (3000 mg).

- No recomendado para niños menores de 12 años.

Adultos (Incluyendo personas de la tercera edad) y niños de 12 años en adelante: 1 cápsula blanda (500 mg) de acetaminofén, cada 4-6 horas, según sea requerido.

Información para el consumidor:

- Se administra por vía oral únicamente.
- No exceder la dosis recomendada.
- Use la dosis más baja necesaria para tratar sus síntomas y por el tiempo necesario más corto.
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas
- No recomendado para niños menores de 12 años.

Adultos y niños mayores de 12 años

- 1 cápsula líquida* (500 mg) de Acetaminofén, cada 4-6 horas, según sea requerido.
- No tomar más 3 gramos de Acetaminofén (6 cápsulas líquidas*) en 24 horas.

*Capsula blanda

DOLEX NIÑOS 100 mg TABLETAS MASTICABLE

Para niños de 2 a 12 años.

- Busque la dosis de acuerdo al peso actual del niño (use las edades únicamente como guía).
- Administrar únicamente por vía oral.
- Haga que el niño mastique las tabletas. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir inmediatamente al médico.

Rango de Peso (Kg)	Edad (Años)	Dosis (tabletas)
12,0 – 14,0	2	1,5
14,1 – 16,0	3	2,0
16,1 – 18,1	4	2,0
18,2 – 20,1	5	2,0
20,2 – 22,2	6	2,5
22,3 – 25,0	7	2,5
25,1 – 28,1	8	3,0
28,2 – 31,7	9	3,5
31,8 – 36,0	10	4,0
36,1 – 41,0	11	4,5

41,1 – 45,0	12	4,5
-------------	----	-----

- Niños de 2 a 12 años: La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.
- No exceder la dosis recomendada.
- No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas.
- Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el período más corto de tratamiento.
- No use por más de 3 días sin consultar al médico
- Niños menores de 2 años: No recomendado.

Información para el consumidor:

Para niños de 2 a 12 años.

- Busque la dosis de acuerdo al peso actual del niño. Si no lo sabe, consulte la edad en la siguiente tabla
- Administrar únicamente por vía oral.
- Haga que el niño mastique las tabletas. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir inmediatamente al médico.

Rango de peso (Kg)	Edad (años)	Dosis (tabletas masticables)
12.0 – 14.0	2	1.5
14.1 – 16.0	3	2.0
16.1 - 18.1	4	2.0
18.2 - 20.1	5	2.0
20.2 - 22.2	6	2.5
22.3 - 25.0	7	2.5
25.1 - 28.1	8	3.0
28.2 - 31.7	9	3.5
31.8 - 36.0	10	4.0
36.1 - 41.0	11	4.5
41.1 - 45.0	12	4.5

- La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.
- No exceder la dosis recomendada.
- No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas
- Debe esperar mínimo 4 horas entre cada dosis.
- Debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia y la duración de tratamiento más corta.

- No use por más de 3 días sin consultar al médico
- Niños menores de 2 años: No recomendado

DOLEX NIÑOS SUSPENSION 250mg/ 5mL

Para niños de 7 años en adelante: Se administra por vía oral únicamente.

- Busque la dosis de acuerdo al peso del niño (use las edades únicamente como guía).
- Presione (empuje) fuertemente la tapa de seguridad hacia abajo y sin dejar de presionar, gírela a la izquierda.
- Mida la cantidad exacta de líquido en el vaso que viene con el producto, el cual esta graduado en mililitros y le permite medir la dosis exacta de acuerdo al peso.
- Haga que el niño tome el líquido. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir inmediatamente al médico.

Rango de Peso (Kg)	Edad (Años)	Dosis (mL)
25	7	5
25,1 a 28,1	8	6
28,3 a 31,7	9	7
31,9 a 38,7	10,5 a 11,5	8
38,8 a 41,2	11,5 a 12	9

- La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.
- No exceder la dosis recomendada.
- No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas.
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas
- Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el período más corto de tratamiento
- No use por más de 3 días sin consultar al médico

Información para el consumidor:

Para niños de 7 años en adelante: Buscar la dosis de acuerdo al peso actual del niño, si no lo sabe consulte la edad. Presione fuertemente la tapa de seguridad hacia abajo y sin dejar de presionar, gírela a la izquierda. Mida la cantidad exacta de líquido en la copa que viene con el producto, la cual está graduada en mililitros y le permite medir la dosis de acuerdo al peso. Hacer que el niño tome el líquido. Si excedió la dosis recomendada, debe acudir rápidamente al médico.

Rango de peso (Kg)	Edad (Años)	Dosis (mL)
--------------------	-------------	------------

25	7	5
25,1 a 28,1	8	6
28,3 a 31,7	9	7
31,9 a 38,7	10 a 11,5	8
38,8 a 41,2	11,5 a 12	9

- La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.
- No exceder la dosis recomendada.
- No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas
- No tomar con una frecuencia mayor de una dosis cada 4 horas.
- Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia y la duración de tratamiento más corta.
- No use por más de 3 días sin consultar al médico.

DOLEX TABLETAS

Información para prescribir:

- 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
- La dosis máxima diaria es de 6 tabletas (3000 mg).
- No recomendado para niños menores de 12 años.

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.

Información para el consumidor:

- Se administra por vía oral únicamente.
- No exceder la dosis recomendada.
- Use la dosis más baja necesaria para tratar sus síntomas y por el tiempo necesario más corto.
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas
- No recomendado para niños menores de 12 años.

Adultos y niños mayores de 12 años

- 1 tableta (500 mg) de Acetaminofén, cada 4-6 horas, según sea requerido.
- No tomar más 3 gramos de Acetaminofén (6 tabletas) en 24 horas.

Sobredosis: (este ítem aplica para todos los productos)
Información para prescribir:

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.

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.

Información para el consumidor:

Sobredosis: Si excedió la dosis recomendada, acudir inmediatamente al hospital incluso si no hay síntomas, debido al riesgo de falla hepática.

Nuevo grupo etario:

DOLEX AVANZADO

DOLEX TABLETAS RECUBIERTAS

Información para prescribir:

- 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).

Niños

Niños de 9 a 11 años: 500 mg de acetaminofén (1 tableta).

Niños de 6 a 8 años: 250 mg de acetaminofén (1/2 tableta).

Niños menores de 6 años: no recomendado.

Niños de 6 a 11 años:

- No administrar más de 4 dosis en un período de 24 horas.
- No usar por más de 3 días sin consultar al médico.
- La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser dividida en dosis de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.

Información para el consumidor:

Se administra por vía oral únicamente.

- No exceder la dosis recomendada.
- Use la dosis más baja necesaria para tratar sus síntomas y por el tiempo necesario más corto.
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas

Adultos y niños mayores de 12 años

- 1 tableta (500 mg) de Acetaminofén, cada 4-6 horas, según sea requerido.
- No tomar más de 3 gramos de Acetaminofén (6 tabletas) en 24 horas.

NIÑOS

- Niños de 9 a 11 años: 500 mg de Acetaminofén (1 tableta).
- Niños de 6 a 8 años: 250 mg de Acetaminofén (1/2 tableta).
- Niños menores de 6 años: no recomendado.

Niños de 6 a 11 años:

- No administrar más de 4 dosis en un período de 24 horas.
- No usar por más de 3 días sin consultar al médico.
- La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser dividida en dosis de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.

DOLEX ACTIVGEL

Información para prescribir:

- 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
- La dosis máxima diaria es de 6 cápsulas blandas (3000 mg).
- No recomendado para niños menores de 12 años.

Adultos (Incluyendo personas de la tercera edad) y niños de 12 años en adelante:
1 cápsula blanda (500 mg) de acetaminofén, cada 4-6 horas, según sea requerido.

Información para el consumidor:

- Se administra por vía oral únicamente.
- No exceder la dosis recomendada.
- Use la dosis más baja necesaria para tratar sus síntomas y por el tiempo necesario más corto.
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas
- No recomendado para niños menores de 12 años.

Adultos y niños mayores de 12 años

- 1 cápsula líquida* (500 mg) de Acetaminofén, cada 4-6 horas, según sea requerido.
- No tomar más de 3 gramos de Acetaminofén (6 cápsulas líquidas*) en 24 horas.

*Capsula blanda

Dolex Niños 100 mg Tabletas masticables

Información para prescribir:

Para niños de 2 a 12 años.

- Busque la dosis de acuerdo al peso actual del niño (use las edades únicamente como guía).
- Administrar únicamente por vía oral.
- Haga que el niño mastique las tabletas. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir inmediatamente al médico.

Rango de Peso (Kg)	Edad (Años)	Dosis (tabletas)
12,0 – 14,0	2	1,5
14,1 – 16,0	3	2,0
16,1 – 18,1	4	2,0
18,2 – 20,1	5	2,0
20,2 – 22,2	6	2,5
22,3 – 25,0	7	2,5
25,1 – 28,1	8	3,0
28,2 – 31,7	9	3,5
31,8 – 36,0	10	4,0
36,1 – 41,0	11	4,5
41,1 – 45,0	12	4,5

- Niños de 2 a 12 años: La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.
- No exceder la dosis recomendada.
- No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas.
- Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el período más corto de tratamiento.
- No use por más de 3 días sin consultar al médico
- Niños menores de 2 años: No recomendado.

Información para el consumidor:

Para niños de 2 a 12 años.

- Busque la dosis de acuerdo al peso actual del niño. Si no lo sabe, consulte la edad en la siguiente tabla
- Administrar únicamente por vía oral.
- Haga que el niño mastique las tabletas. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir inmediatamente al médico.

Rango de peso (Kg)	Edad (años)	Dosis (tabletas masticables)
12.0 – 14.0	2	1.5
14.1 – 16.0	3	2.0
16.1 - 18.1	4	2.0
18.2 - 20.1	5	2.0
20.2 - 22.2	6	2.5
22.3 - 25.0	7	2.5
25.1 - 28.1	8	3.0
28.2 - 31.7	9	3.5
31.8 - 36.0	10	4.0
36.1 - 41.0	11	4.5
41.1 - 45.0	12	4.5

- La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.
- No exceder la dosis recomendada.
- No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas
- Debe esperar mínimo 4 horas entre cada dosis.
- Debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia y la duración de tratamiento más corta.
- No use por más de 3 días sin consultar al médico

- Niños menores de 2 años: No recomendado.

Dolex Niños Suspensión 250mg/5mL

Información para prescribir:

Para niños de 7 años en adelante: Se administra por vía oral únicamente.

- Busque la dosis de acuerdo al peso del niño (use las edades únicamente como guía).
- Presione (empuje) fuertemente la tapa de seguridad hacia abajo y sin dejar de presionar, gírela a la izquierda.
- Mida la cantidad exacta de líquido en el vaso que viene con el producto, el cual esta graduado en mililitros y le permite medir la dosis exacta de acuerdo al peso.
- Haga que el niño tome el líquido. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir inmediatamente al médico.

Rango de Peso (Kg)	Edad (Años)	Dosis (mL)
25	7	5
25,1 a 28,1	8	6
28,3 a 31,7	9	7
31,9 a 38,7	10,5 a 11,5	8
38,8 a 41,2	11,5 a 12	9

- La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.
- No exceder la dosis recomendada.
- No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas.
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas
- Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el período más corto de tratamiento
- No use por más de 3 días sin consultar al médico

Información para el consumidor:

Para niños de 7 años en adelante: Buscar la dosis de acuerdo al peso actual del niño, si no lo sabe consulte la edad. Presione fuertemente la tapa de seguridad hacia abajo y sin dejar de presionar, gírela a la izquierda. Mida la cantidad exacta de líquido en la copa que viene con el producto, la cual está graduada en mililitros

y le permite medir la dosis de acuerdo al peso. Hacer que el niño tome el líquido. Si excedió la dosis recomendada, debe acudir rápidamente al médico.

Rango de peso (Kg)	Edad (Años)	Dosis (mL)
25	7	5
25,1 a 28,1	8	6
28,3 a 31,7	9	7
31,9 a 38,7	10 a 11,5	8
38,8 a 41,2	11,5 a 12	9

- La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.
- No exceder la dosis recomendada.
- No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas
- No tomar con una frecuencia mayor de una dosis cada 4 horas.
- Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia y la duración de tratamiento más corta.
- No use por más de 3 días sin consultar al médico.

Dolex Tabletas

Información para prescribir:

- 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
- La dosis máxima diaria es de 6 tabletas (3000 mg).
- No recomendado para niños menores de 12 años.

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.

Información para el consumidor:

- Se administra por vía oral únicamente.
- No exceder la dosis recomendada.
- Use la dosis más baja necesaria para tratar sus síntomas y por el tiempo necesario más corto.
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas
- No recomendado para niños menores de 12 años.

Adultos y niños mayores de 12 años

- 1 tableta (500 mg) de Acetaminofén, cada 4-6 horas, según sea requerido.

No tomar más de 3 gramos de Acetaminofén (6 tabletas) en 24 horas.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

DOLEX AVANZADO
DOLEX ACTIVGEL
DOLEX TABLETAS
DOLEX TABLETAS RECUBIERTAS
DOLEX TABLETAS RECUBIERTAS

Información para prescribir:

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.”

Información para el consumidor:

Precauciones y Advertencias: Contiene Acetaminofén. No tome más de la dosis recomendada ya que puede causar daño grave al hígado. No usar el medicamento si está tomando otro que contenga Acetaminofén para tratar el dolor, fiebre, síntomas de resfriado, o para ayudar a dormir. Siempre leer y seguir lo descrito en el empaque. Consultar al médico antes de usar si: tiene problemas en hígado o riñón; está bajo de peso o desnutrido; toma alcohol regularmente (es posible que deba evitar el consumo del producto por completo o limitar la cantidad de acetaminofén que pueda tomar); tiene una infección severa, está gravemente desnutrido o gravemente bajo de peso o es un consumidor crónico de alcohol (esto puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica; sus signos incluyen: respiración con dificultad, profunda, rápida; sensación de malestar /nauseas, de estar enfermo/vómito, y pérdida del apetito, en cuyo caso debe contactar al médico de inmediato si presenta una combinación de estos síntomas o no mejoran). Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños. Embarazo y Lactancia: Hable con el profesional en salud antes de tomar acetaminofén si está embarazada. Utilizar la dosis efectiva más baja y la duración más corta de tratamiento.

DOLEX NIÑOS 100 MG TABLETAS MASTICABLES DOLEX NIÑOS SUSPENSIÓN 250MG/5ML

Información para el consumidor:

- 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.

Información para el consumidor:

Precauciones y advertencias: Contiene Acetaminofén. No exceder la dosis recomendada ya que puede causar daño grave al hígado. No usar este medicamento si el niño está tomando otro que contiene acetaminofén excepto por recomendación médica. Siempre leer y seguir lo descrito en el empaque. Consultar al médico antes de usar si el niño: tiene problemas en hígado o riñón; está bajo de peso o desnutrido; (es posible que deba evitar el consumo del producto por completo o limitar la cantidad de acetaminofén que pueda tomar); Tiene una infección severa, está gravemente desnutrido o bajo de peso, o es consumidor crónico de alcohol (esto puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica; sus signos incluyen: respiración profunda, rápida, con dificultad; sensación de malestar/nauseas o de estar enfermo /vómito; pérdida del apetito, en cuyo caso debe contactar al médico de inmediato si presenta una combinación de estos síntomas. Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños. Consultar al médico si los síntomas persisten.

DOLEX NIÑOS SUSPENSIÓN 250MG/5ML

Información para el consumidor:

Precauciones y advertencias: Contiene Acetaminofén. No exceder la dosis recomendada ya que puede causar daño grave al hígado. No usar este medicamento si el niño está usando otro medicamento que contiene acetaminofén excepto por recomendación médica. Siempre leer y seguir lo descrito en el empaque. Consultar al médico antes de usar si el niño: tiene problemas en hígado o riñón; está bajo de peso o desnutrido; (es posible que deba evitar el consumo del producto por completo o limitar la cantidad de acetaminofén que pueda tomar); Tiene una infección severa, está gravemente desnutrido o bajo de peso, o es consumidor crónico de alcohol (esto puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica cuyos signos incluyen: respiración profunda, rápida, con dificultad; sensación de malestar/nauseas o de estar enfermo /vómito; pérdida del apetito, en cuyo caso debe contactar al médico de inmediato si presenta una combinación de estos síntomas. Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños. Consultar al médico si los síntomas persiste.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto se encuentra en estudio el radicado número 17107900 allegado por el interesado.

3.1.9.8. DOLEX NIÑOS 3.2% JARABE DOLEX NIÑOS 100 mg TABLETAS MASTICABLE

Expediente : 19933739/32187
Radicado : 2017166083/2017166086
Fecha : 15/11/2017
Interesado : GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

Composición:

- Cada 100mL contienen 3.2g de Acetaminofen
- Cada tableta masticable contiene 100mg de Acetaminofen Encapsulado 92% (Acetaminofen 92% + Etilcelulosa 8%) Equivalente A Acetaminofen

Forma farmacéutica: Jarabe / Tableta Masticable

Indicaciones: Analgésico, Antipiretico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Precauciones y advertencias: En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento que contiene acetaminofén/paracetamol. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, no deben consumir las formulaciones que contienen sorbitol. Cada 5 ml del producto contienen 2 gramos de sorbitol. Si los síntomas persisten, consulte a su médico. Manténgase el producto fuera del alcance de los niños.

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 Grupo Etario
- Modificación de contraindicaciones, Precauciones y Advertencias
- Información Para Prescribir Producto 1: Dolex Niños 3.2% Jarabe: Versión 13 (Octubre de 2017) GDS V7.0
- Información Para Prescribir Producto 2: Dolex Niños 100 mg Tabletas masticables: Versión 13 (Octubre de 2017) GDS V7.0

Nueva Dosificación:

Producto 1: Dolex Niños 3.2% Jarabe

Información para prescribir:

Para niños de 2 a 12 años:

Se administra únicamente por vía oral.

Busque la dosis de acuerdo al peso actual del niño (use las edades únicamente como guía).

Presione (empuje) fuertemente la tapa de seguridad hacia abajo y sin dejar de presionar, gírela a la izquierda.

Mida la cantidad exacta de líquido en el dosificador que viene con el producto, el cual esta graduado en mililitros y le permite medir la dosis de acuerdo al peso.

Haga que el niño tome el líquido. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir inmediatamente al médico.

Rango de Peso (Kg)	Edad (Años)	Dosis (mL)
12,0 – 14,0	2	4,5
14,1 – 16,0	3	5,5
16,1 – 18,-	4	6
18,2 – 20,1	5	6,5
20,2 – 22,2	6	7
22,3 – 25,0	7	8
25,1 – 28,1	8	9
28,2 – 31,7	9	10
31,8 – 36,0	10	11,5
36,1 – 41,0	11	13
41,1 – 45,0	12	14,5

La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.

No exceder la dosis recomendada.

No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas

Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas.

Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el período más corto de tratamiento.

No use por más de 3 días sin consultar al médico.

Información para el consumidor:

Para niños de 2 a 12 años: Elija la dosis según el peso actual del niño, si no lo sabe consulte la edad en la siguiente tabla. Presione fuertemente la tapa hacia abajo y sin dejar de presionar, gírela a la izquierda. Mida la cantidad exacta con el dosificador (jeringa) siguiendo las siguientes instrucciones y haga que el niño tome el jarabe.

Introduzca el dosificador (jeringa) en el frasco, la cual deberá estar limpia y seca. Extraiga con el dosificador (jeringa) la cantidad de jarabe requerida. Verifique que la cantidad de mililitros medida en el dosificador coincida con la recomendada en la tabla.

Administre únicamente por vía oral.

Para saber la dosis adecuada siga la siguiente tabla o consulte a su médico.

Rango de peso (Kg)	Edad (años)	Dosis (mL)
12.0 - 14.0	2	4.5
14.1 - 16.0	3	5.5
16.1 - 18.1	4	6
18.2 - 20.1	5	6.5
20.2 - 22.2	6	7
22.3 - 25.0	7	8
25.1 - 28.1	8	9
28.2 - 31.7	9	10
31.8 - 36.0	10	11.5
36.1 - 41.0	11	13
41.1 - 45.0	12	14.5

La dosis máxima en 24 horas es 60 mg/kg distribuida en dosis individuales de 10 mg/Kg.

No exceder la dosis recomendada.

No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas

Debe esperar mínimo 4 horas entre cada dosis.

Debe usar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia, y la duración de tratamiento más corta.

No use por más de 3 días sin consultar al médico

Producto 2: Dolex Niños 100 mg Tabletas masticables

Información para prescribir:

Para niños de 2 a 12 años.

Busque la dosis de acuerdo al peso actual del niño (use las edades únicamente como guía).

Administrar únicamente por vía oral.

Haga que el niño mastique las tabletas. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir inmediatamente al médico.

Rango de Peso (Kg)	Edad (Años)	Dosis (tabletas)
12,0 – 14,0	2	1,5
14,1 – 16,0	3	2,0
16,1 – 18,1	4	2,0
18,2 – 20,1	5	2,0
20,2 – 22,2	6	2,5
22,3 – 25,0	7	2,5
25,1 – 28,1	8	3,0
28,2 – 31,7	9	3,5
31,8 – 36,0	10	4,0
36,1 – 41,0	11	4,5
41,1 – 45,0	12	4,5

Niños de 2 a 12 años: La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.

No exceder la dosis recomendada.

No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas

Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas.

Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el período más corto de tratamiento.

No use por más de 3 días sin consultar al médico

Niños menores de 2 años: No recomendado.

Información para el consumidor:

Para niños de 2 a 12 años.

Busque la dosis de acuerdo al peso actual del niño. Si no lo sabe, consulte la edad en la siguiente tabla

Administrar únicamente por vía oral.

Haga que el niño mastique las tabletas. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir inmediatamente al médico.

Rango de peso (Kg)	Edad (años)	Dosis (tabletas masticables)
12.0 – 14.0	2	1.5
14.1 – 16.0	3	2.0
16.1 - 18.1	4	2.0
18.2 - 20.1	5	2.0
20.2 - 22.2	6	2.5
22.3 - 25.0	7	2.5
25.1 - 28.1	8	3.0
28.2 - 31.7	9	3.5

31.8 - 36.0	10	4.0
36.1 - 41.0	11	4.5
41.1 - 45.0	12	4.5

La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.

No exceder la dosis recomendada.

No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas

Debe esperar mínimo 4 horas entre cada dosis.

Debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia y la duración de tratamiento más corta.

No use por más de 3 días sin consultar al médico

Niños menores de 2 años: No recomendado.

Sobredosis: (este ítem aplica para los 2 productos)

Información para prescribir:

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.

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.

Información para el consumidor:

Sobredosis: Si excedió la dosis recomendada, acudir inmediatamente al hospital incluso si no hay síntomas, debido al riesgo de falla hepática.

Nuevo Grupo Etario:

Producto 1: Dolex Niños 3.2% Jarabe

Información para prescribir:

Para niños de 2 a 12 años:

Se administra únicamente por vía oral.

- Busque la dosis de acuerdo al peso actual del niño (use las edades únicamente como guía).

- Presione (empuje) fuertemente la tapa de seguridad hacia abajo y sin dejar de presionar, gírela a la izquierda.
- Mida la cantidad exacta de líquido en el dosificador que viene con el producto, el cual esta graduado en mililitros y le permite medir la dosis de acuerdo al peso.
- Haga que el niño tome el líquido. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir inmediatamente al médico.

Rango de Peso (Kg)	Edad (Años)	Dosis (mL)
12,0 – 14,0	2	4,5
14,1 – 16,0	3	5,5
16,1 – 18,-	4	6
18,2 – 20,1	5	6,5
20,2 – 22,2	6	7
22,3 – 25,0	7	8
25,1 – 28,1	8	9
28,2 – 31,7	9	10
31,8 – 36,0	10	11,5
36,1 – 41,0	11	13
41,1 – 45,0	12	14,5

- La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.
- No exceder la dosis recomendada.
- No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas.
- Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el período más corto de tratamiento.
- No use por más de 3 días sin consultar al médico.

Información para el consumidor:

Para niños de 2 a 12 años: Elija la dosis según el peso actual del niño, si no lo sabe consulte la edad en la siguiente tabla. Presione fuertemente la tapa hacia abajo y sin dejar de presionar, gírela a la izquierda. Mida la cantidad exacta con el dosificador (jeringa) siguiendo las siguientes instrucciones y haga que el niño tome el jarabe.

- Introduzca el dosificador (jeringa) en el frasco, la cual deberá estar limpia y seca.
- Extraiga con el dosificador (jeringa) la cantidad de jarabe requerida. Verifique que la cantidad de mililitros medida en el dosificador coincida con la recomendada en la tabla.
- Administre únicamente por vía oral.

Para saber la dosis adecuada siga la siguiente tabla o consulte a su médico.

Rango de peso (Kg)	Edad (años)	Dosis (mL)
12.0 - 14.0	2	4.5
14.1 - 16.0	3	5.5
16.1 - 18.1	4	6
18.2 - 20.1	5	6.5
20.2 - 22.2	6	7
22.3 - 25.0	7	8
25.1 - 28.1	8	9
28.2 - 31.7	9	10
31.8 - 36.0	10	11.5
36.1 - 41.0	11	13
41.1 - 45.0	12	14.5

- La dosis máxima en 24 horas es 60 mg/kg distribuida en dosis individuales de 10 mg/Kg.
- No exceder la dosis recomendada.
- No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas
- Debe esperar mínimo 4 horas entre cada dosis.
- Debe usar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia, y la duración de tratamiento más corta.
- No use por más de 3 días sin consultar al médico

Producto 2: Dolex Niños 100 mg Tabletas masticables

Información para prescribir:

Para niños de 2 a 12 años.

- Busque la dosis de acuerdo al peso actual del niño (use las edades únicamente como guía).
- Administrar únicamente por vía oral.
- Haga que el niño mastique las tabletas. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir inmediatamente al médico.

Rango de Peso (Kg)	Edad (Años)	Dosis (tabletas)
12,0 – 14,0	2	1,5
14,1 – 16,0	3	2,0
16,1 – 18,1	4	2,0
18,2 – 20,1	5	2,0
20,2 – 22,2	6	2,5

22,3 – 25,0	7	2,5
25,1 – 28,1	8	3,0
28,2 – 31,7	9	3,5
31,8 – 36,0	10	4,0
36,1 – 41,0	11	4,5
41,1 – 45,0	12	4,5

- Niños de 2 a 12 años: La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.
- No exceder la dosis recomendada.
- No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas.
- Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el período más corto de tratamiento.
- No use por más de 3 días sin consultar al médico
- Niños menores de 2 años: No recomendado.

Información para el consumidor:
Para niños de 2 a 12 años.

- Busque la dosis de acuerdo al peso actual del niño. Si no lo sabe, consulte la edad en la siguiente tabla
- Administrar únicamente por vía oral.
- Haga que el niño mastique las tabletas. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir inmediatamente al médico.

Rango de peso (Kg)	Edad (años)	Dosis (tabletas masticables)
12.0 – 14.0	2	1.5
14.1 – 16.0	3	2.0
16.1 - 18.1	4	2.0
18.2 - 20.1	5	2.0
20.2 - 22.2	6	2.5
22.3 - 25.0	7	2.5
25.1 - 28.1	8	3.0
28.2 - 31.7	9	3.5
31.8 - 36.0	10	4.0
36.1 - 41.0	11	4.5
41.1 - 45.0	12	4.5

- La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.

- No exceder la dosis recomendada.
- No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas
- Debe esperar mínimo 4 horas entre cada dosis.
- Debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia y la duración de tratamiento más corta.
- No use por más de 3 días sin consultar al médico
- Niños menores de 2 años: No recomendado

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Producto 1: Dolex Niños 3.2% Jarabe

Información para prescribir:

- 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, la 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.
- Este producto contiene sorbitol, el cual puede causar molestias gastrointestinales y un efecto laxante leve.
- Cada mililitro del jarabe contiene 0.4 g de sorbitol
- 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.

Información para el consumidor:

Precauciones y advertencias: Contiene Acetaminofén. No exceder la dosis recomendada ya que puede causar daño grave al hígado. No usar este medicamento si el niño está usando otro medicamento que contiene acetaminofén excepto por recomendación médica. Siempre leer y seguir lo descrito en el empaque. Consultar al médico antes de usar si el niño: tiene problemas en hígado o riñón; está bajo de peso o desnutrido, (es posible que deba evitar el consumo del producto por completo o limitar la cantidad de acetaminofén que pueda tomar); Tiene una infección severa, está gravemente desnutrido o bajo de peso, o es consumidor crónico de alcohol, (esto puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica cuyos signos incluyen: respiración profunda, rápida, con dificultad; sensación de malestar/nauseas o de estar enfermo/vómito, pérdida del apetito, en cuyo caso debe contactar al médico de inmediato si presenta una combinación de estos síntomas). Este producto tiene sorbitol, el cual puede tener un efecto laxante o causar diarrea. Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños. Consultar al médico si los síntomas persisten.

Producto 2: Dolex Niños 100 mg Tabletas Masticables

Información para prescribir:

- 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, la 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.

Información para el consumidor:

Precauciones y advertencias: Contiene Acetaminofén. No exceder la dosis recomendada ya que puede causar daño grave al hígado. No usar este medicamento si el niño está usando otro medicamento que contiene acetaminofén excepto por recomendación médica. Siempre leer y seguir lo descrito en el empaque. Consultar al médico antes de usar si el niño: tiene problemas en hígado o riñón; está bajo de peso o desnutrido; (es posible que deba evitar el consumo del producto por completo o limitar la cantidad de acetaminofén que pueda tomar); Tiene una infección severa, está gravemente desnutrido o bajo de peso, o es consumidor crónico de alcohol (esto puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica cuyos signos incluyen: respiración profunda, rápida, con dificultad; sensación de malestar/nauseas o de estar enfermo /vómito; pérdida del apetito, en cuyo caso debe contactar al médico de inmediato si presenta una combinación de estos síntomas. Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños. Consultar al médico si los síntomas persiste.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere ser estudiado junto con los alcances realizados por el interesado con números de radicados 20181031184 del 20/02/2018 y 20181031195 del 20/02/2018 para los productos de la referencia.

3.1.11. MODIFICACIÓN DE CONDICIÓN DE VENTA

3.1.11.1 BIONIIX®

Expediente : 20106164
Radicado : 2017190860
Fecha : 27/10/2017

Interesado : BIIOSMART S.A.S.

Composición: Cada 100mL contiene 0.046g de ácido hipocloroso equivalente a 500 ppm de cloro.

Forma farmacéutica: Solución tópica

Indicaciones:

Antiséptico tópico y desinfectante de piel y mucosas. Util en el lavado de heridas abiertas, incluyendo úlceras varicosas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de la modificación de condición de venta para el producto de la referencia.

De: Venta bajo Fórmula Facultativa

A: Venta Libre

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el cambio de condición de venta de: venta bajo fórmula facultativa a: venta libre, únicamente en la indicación aprobada en el registro sanitario:

Indicaciones: Antiséptico tópico y desinfectante de piel y mucosas. Util en el lavado de heridas abiertas, incluyendo úlceras varicosas.

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

- 3.3.1. NESINA PIO ®12.5mg /15 mg
NESINA PIO ®12.5 mg /30 mg
NESINA PIO 12.5 mg /45 mg
NESINA PIO 25 mg / 15 mg
NESINA PIO ®25 mg / 30 mg
NESINA PIO 25 mg /45 mg

Expediente : 20072980 / 20072978 / 20079333 / 20054942 / 20072614 / 20079334
Radicado : 2017159948 / 2017159950 / 2017159951 / 2017159953 / 2017159954 / 2017159955
Fecha : 14/11/2017
Interesado : Takeda S.A.S
Fabricante : Takeda Pharmaceutical Company Limited

Composición:

Cada tableta contiene alogliptina + pioglitazona por 12.5 mg / 15 mg.
Cada tableta contiene alogliptina + pioglitazona por 12.5 mg / 30 mg.
Cada tableta contiene alogliptina + pioglitazona por 12.5 mg / 45 mg.
Cada tableta contiene alogliptina + pioglitazona por 25 mg / 15 mg.
Cada tableta contiene alogliptina + pioglitazona por 25 mg / 30 mg.
Cada tableta contiene alogliptina + pioglitazona por 25 mg / 45 mg.
Cada tableta contiene 25mg de Alogliptina
Cada tableta contiene 12.5mg de Alogliptina

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Como tratamiento complementario para el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo II cuando la dieta y ejercicio no suministran un control glucémico adecuado y el paciente se encuentra controlado con los dos principios activos a concentraciones determinadas que correspondan con la asociación.

- Como parte de la terapia triple con sulfonilureas o Tiazolidinas.

Contraindicaciones: El inicio de Nesina Pio en pacientes con insuficiencia cardíaca de Clase III ó IV establecida de acuerdo a la Asociación Cardíaca de Nueva York (NYHA) está contraindicado debido al componente de pioglitazona.

Nesina Pio está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a este producto o a cualquiera de sus componentes.

Precauciones y advertencias: Nesina Pio no debe ser utilizada en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (diabetes tipo 1) o para el tratamiento de cetoacidosis diabética. Pioglitazona, al igual que otras tiazolidinedionas, puede provocar retención de líquidos que puede conducir o exacerbar la insuficiencia cardíaca. Los pacientes deben ser monitoreados en busca de signos y síntomas de

insuficiencia cardíaca, Nesina Pio, que contiene pioglitazona, debe suspenderse si ocurre deterioro del funcionamiento cardíaco.

Se deben monitorizar enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento. El tratamiento no debe iniciarse si el paciente muestra evidencia clínica de enfermedad hepática o niveles de transaminasas elevados.

Los pacientes con síndrome de ovario poliquístico y en mujeres anovulatorias premenopausicas podrían comenzar a ovular de nuevo después del tratamiento con pioglitazona, como resultado de un incremento en la acción de la insulina. Se les debe avisar a los pacientes el riesgo de embarazo. Si el paciente desea embarazarse o se embaraza, Nesina Pio, que contiene pioglitazona, deberá suspenderse.

Nesina Pio no es recomendada para pacientes con insuficiencia renal moderada o severa.

Riesgo de pancreatitis, cáncer de vejiga, alteraciones hepáticas, fracturas, hipoglicemia y edema macular

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Modificación de Advertencias y precauciones.
- Información para prescribir Versión CCDS 3.0 de fecha Noviembre 06 de 2015
- Inserto Versión CCDS 3.0 de fecha Noviembre 06 de 2015.
- Respuesta llamado a revisión de oficio para los productos de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

Nuevas Contraindicaciones:

- **El inicio de Nesina Pio en pacientes con insuficiencia cardíaca de Clase III ó IV establecida de acuerdo a la Asociación Cardíaca de Nueva York (NYHA) está contraindicado debido al componente de pioglitazona.**

- Nesina Pio está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a este producto o a cualquiera de sus componentes.
- Cáncer de vejiga actualmente activo.

Nuevas Advertencias y precauciones:

Alogliptina

Pancreatitis aguda

Se ha dado informe de eventos de pancreatitis aguda causados por la alogliptina después de la comercialización y se han relacionado con otros inhibidores de la DPP-4. Después de la iniciar con alogliptina, se debe observar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de pancreatitis y se debe informar a los pacientes el síntoma característico de la pancreatitis aguda: dolor abdominal persistente e intenso, que puede irradiarse hacia la espalda. Si hay sospecha de pancreatitis, Nesina Pio debe interrumpirse de inmediato y se debe iniciar el tratamiento adecuado. En caso de confirmarse una pancreatitis aguda, no debe reanudarse la administración del medicamento. Se debe tener precaución en los pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Reacciones de hipersensibilidad

Se ha dado informe de eventos posteriores a la comercialización de reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes tratados con alogliptina, tales como angioedema y reacciones cutáneas adversas graves, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson, y han sido relacionados con otros inhibidores de la DPP-4. Si se sospecha de una reacción de hipersensibilidad grave, se debe suspender Nesina Pio.

Efectos hepáticos

Se han recibido informes posteriores a la comercialización de disfunción hepática, incluyendo insuficiencia hepática. Se debe observar de cerca a los pacientes para detectar posibles anomalías hepáticas. Analice las pruebas hepáticas de inmediato de los pacientes que refieran síntomas que puedan indicar daño hepático. Si se encuentra alguna anomalía y no se ha establecido una etiología alternativa, considere la suspensión de Nesina Pio.

Hipoglucemia

La insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, son conocidos por causar hipoglucemia. Por lo tanto, se podría requerir de una

dosis más baja de insulina o secretagogo de insulina para minimizar el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza en combinación con Nesina Pio.

Insuficiencia renal

Como es preciso ajustar la dosis de alogliptina en los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave o con enfermedad renal terminal que requiere diálisis, se recomienda una adecuada evaluación de la función renal antes de iniciar la administración de Nesina Pio, y posteriormente de forma periódica. Nesina Pio no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal grave ni enfermedad renal terminal que requiere diálisis. No hay información disponible sobre el uso de pioglitazona y alogliptina en pacientes dializados, y en consecuencia, no debe utilizarse la administración conjunta de alogliptina y pioglitazona en estos pacientes.

Riesgo de desarrollar o empeorar la falla cardíaca.

Pioglitazona

Retención de líquidos e insuficiencia cardíaca

La pioglitazona, al igual que otras tiazolidinedionas, puede causar retención de líquidos, lo que podría agravar o precipitar la insuficiencia cardíaca. Cuando se trate a pacientes con al menos un factor de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva (por ejemplo, infarto de miocardio previo, o enfermedad arterial coronaria sintomática, o edad avanzada) y pacientes con insuficiencia cardíaca clase I y II según NYHA, debe iniciarse el tratamiento con pioglitazona con la dosis más baja disponible, e incrementar la dosis gradualmente sólo después de varios meses de tratamiento.

Durante la fase de comercialización se han notificado casos de insuficiencia cardíaca al utilizar pioglitazona en combinación con insulina, o en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca. Como ambas, insulina y pioglitazona, se asocian a retención hídrica, la administración concomitante puede aumentar el riesgo de edema. En la experiencia posterior a la comercialización también se han observado casos de edema periférico y de insuficiencia cardíaca en pacientes tratados de manera concomitante con pioglitazona y antiinflamatorios no esteroideos, incluidos inhibidores selectivos de la COX-2.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, como ahogo, edemas, dolor torácico, aumento de peso y desaliento, especialmente en casos con disminución de la reserva

cardiaca, y se debe considerar la suspensión de pioglitazona si se produce un deterioro de la función del corazón.

Cáncer de vejiga

Dos estudios observacionales de cohortes grandes a largo plazo no encontraron ningún aumento significativo en el riesgo de cáncer de vejiga en los pacientes diabéticos que recibieron pioglitazona. Sin embargo, otros datos a corto plazo han sugerido la posibilidad de un pequeño aumento del riesgo de cáncer de vejiga. Ya que el riesgo pequeño nunca se puede excluir por completo, no se debe iniciar el tratamiento en pacientes con cáncer de vejiga activo, y se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de cáncer de vejiga. Antes de iniciar el tratamiento con Nesina Pio se deben evaluar los factores de riesgo de cáncer de vejiga (edad, antecedentes de tabaquismo, exposición a ciertos agentes ocupacionales o medicamentos quimioterapéuticos, por ejemplo ciclofosfamida o radioterapia previa en la zona pélvica). Se debe aconsejar a los pacientes que busquen inmediatamente la atención de sus médicos si se presenta hematuria macroscópica u otros síntomas tales como el desarrollo de urgencia urinaria o dolor al orinar durante el tratamiento.

Un estudio grande de cohortes, observacional, prospectivo, de 10 años, realizado en los Estados Unidos no encontró ningún aumento significativo en el riesgo de cáncer de vejiga en pacientes diabéticos que siempre estuvieron expuestos a la pioglitazona, en comparación con aquellos que nunca estuvieron expuestos a la pioglitazona (HR = 1.06 [IC del 95% 0.89 a 1.26]). Además, no hubo aumento en el riesgo de cáncer de vejiga con el aumento de dosis o tiempo acumulado desde el inicio con pioglitazona o duración de la exposición. En este análisis del estudio de las proporciones de riesgo para otros medicamentos para la diabetes, incluyendo otras tiazolidinedionas, metformina, sulfonilureas e insulina varió de 0.91 a la 1.09; lo que tampoco fue estadísticamente significativo.

Otro estudio grande de cohortes retrospectivo de 10 años realizado en cuatro países europeos no encontró un aumento del riesgo de cáncer de vejiga en pacientes diabéticos siempre expuestos a la pioglitazona, en comparación con aquellos que nunca estuvieron expuestos a ésta (HR = 0.99 [IC del 95%: 0.75, 1,30]). Además, no se observó aumento del riesgo con una mayor dosis acumulada o en la duración de la exposición a pioglitazona.

Los casos de cáncer de vejiga, se informaron con mayor frecuencia en un metanálisis de ensayos clínicos controlados con pioglitazona (19 casos de 12506 pacientes, 0.15%) que en los grupos de control (7 casos de 10212 pacientes, 0.07%) HR = 2.64 (IC del 95% 1.11 a 6.31, P = 0.029). Después de excluir a pacientes en los que la exposición al medicamento del estudio fue inferior a un año en el momento del diagnóstico de cáncer de vejiga, hubo 7 casos (0.06%) de pioglitazona y 2 casos (0.02%) en los grupos de control.

Monitoreo de la función hepática

Se han recibido informes infrecuentes posteriores a la comercialización de disfunción hepatocelular. Por lo tanto, los pacientes tratados con pioglitazona deben ser sometidos a la vigilancia de las enzimas hepáticas antes del inicio del tratamiento y de manera periódica a partir de ahí, basado en el criterio clínico.

No se debe iniciar el tratamiento con Nesina Pio en los pacientes que presenten elevación basal de las enzimas hepáticas (ALT > 2,5 veces por encima del límite superior del intervalo normal) o que presenten cualquier otra evidencia de enfermedad hepática. El tratamiento existente con pioglitazona se debe suspender si los niveles de ALT son persistentemente superiores a 3 veces el límite superior de lo normal, y los síntomas que sugieran disfunción hepática, como náuseas inexplicadas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia y/u orina oscura, deben provocar que se revisen las enzimas hepáticas. Mientras se conocen los resultados de las investigaciones de laboratorio, la decisión en cuanto a si el tratamiento con pioglitazona debe continuar se debe basar en el criterio clínico; si hay presencia de ictericia se debe suspender el tratamiento con el medicamento.

Aumento de peso

Se observó un aumento de peso en los ensayos clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización con pioglitazona, por lo que el peso del paciente debe vigilarse de cerca. Ya que el control alimenticio es parte del tratamiento de la diabetes, los pacientes deben apegarse estrictamente a una dieta de calorías controladas.

Hematología

En los ensayos comparativos y controlados sobre el tratamiento con pioglitazona, hubo una pequeña reducción de la hemoglobina media (4% de reducción relativa) y el hematocrito (4.1% de reducción relativa), coherente con la hemodilución. Se observaron cambios similares con metformina (reducciones relativas del 3% a 4% de hemoglobina y de 3.6% a 4.1% de

hematocrito) y en un grado menor sulfonilurea (reducciones relativas del 1% a 2% de hemoglobina y del 1% a 3.2% de hematocrito).

Trastornos oculares

Durante la fase de comercialización de las tiazolidinedionas, incluida pioglitazona, se han notificado nuevos casos o empeoramiento de edema macular diabético, con disminución de la agudeza visual. Muchos de estos pacientes comunicaron edema periférico concurrente. No está claro si existe o no una asociación directa entre la administración de pioglitazona y el edema macular, pero el médico debe estar alerta ante la posibilidad de aparición de edema macular si los pacientes en tratamiento con Nesina Pio comunican alteraciones en la agudeza visual; debe considerarse, si procede, derivar al paciente a un oftalmólogo.

Uso con otros medicamentos antihiper glucemiantes e hipoglucemia

Debido al aumento del riesgo de hipoglucemia en combinación con metformina, puede considerarse una dosis menor de metformina o del componente pioglitazona para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza esta combinación.

Ovulación

Como consecuencia del mejoramiento de la acción de la insulina, los pacientes con síndrome de ovario poliquístico pueden reanudar la ovulación después del tratamiento con pioglitazona. Por lo tanto, las pacientes deben estar conscientes del riesgo de embarazo; si la paciente desea quedar embarazada o si se produce el embarazo, se debe suspender el tratamiento.

Fracturas

Se observó un aumento de la incidencia de fracturas óseas en mujeres, en un análisis agrupado de reacciones adversas de fracturas óseas procedentes de estudios clínicos aleatorizados, controlados, doble ciego en más de 8.100 pacientes tratados con pioglitazona y 7.400 tratados con un comparador, con una duración del tratamiento de hasta 3,5 años. Se observaron fracturas en un 2,6% de las mujeres que recibieron pioglitazona, frente al 1,7% de las mujeres tratadas con un comparador. No se observó un aumento de la tasa de fracturas en hombres tratados con pioglitazona (1,3%) frente al comparador (1,5%).

En el estudio de riesgo cardiovascular PROactive, con una duración de 3,5 años, 44/870 (5,1%; 1,0 fracturas cada 100 pacientes-año) de las mujeres

tratadas con pioglitazona presentaron fracturas, frente a 23/905 (2,5%; 0,5 fracturas cada 100 pacientes-año) de las mujeres tratadas con comparador. No se observó un aumento en la tasa de fracturas en los hombres tratados con pioglitazona (1,7%) frente al comparador (2,1%).

Algunos estudios epidemiológicos han sugerido un aumento similar del riesgo de fractura en hombres y mujeres. Se debe considerar el riesgo de fracturas en los pacientes en tratamiento de larga duración con Nesina Pio.

Otros

La pioglitazona ejerce su efecto antihiper glucémico únicamente en presencia de insulina y alogliptina/pioglitazona en consecuencia, no se debe utilizar en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Nesina Pio contiene lactosa, y en consecuencia no debe administrarse a pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Alogliptina/pioglitazona

Nesina Pio no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que los beneficios percibidos superen los riesgos posibles para la madre y para el feto.

Cuando se administró a ratas durante la organogénesis el tratamiento de combinación con alogliptina y pioglitazona (100 mg/kg de alogliptina más 40 mg/kg de pioglitazona) aumentó ligeramente los efectos en el feto relacionados con la pioglitazona de retraso en el desarrollo y disminución del peso del feto, pero no derivó en la mortalidad o teratogenicidad embrionaria.

Alogliptina

Se llevaron a cabo estudios sobre el desarrollo y la reproducción en ratas y conejos con dosis que produjeron exposiciones de aproximadamente 180 y 149 veces, respectivamente, la exposición media en humanos con la dosis

clínica recomendada, y no indicaron evidencia de alteración de la fertilidad y/o daño al feto debido a la alogliptina.

Se observó transferencia placentaria de alogliptina en ratas embarazadas.

Pioglitazona

No se ha generado información adecuada para demostrar la seguridad de la pioglitazona, sola o combinada con metformina o glimepirida, durante el embarazo.

En los estudios de reproducción en animales, las ratas y conejas preñadas recibieron pioglitazona en dosis de hasta aproximadamente 17 (ratas) y 40 (conejas) veces la dosis máxima recomendada en humanos con base en el área de la superficie corporal (mg/m²); no se observó teratogenicidad. Los aumentos de embriotoxicidad (aumento de las pérdidas posteriores al implante, retraso del desarrollo, reducción del peso del feto y retraso del parto) se produjeron en ratas que recibieron dosis orales de aproximadamente 10 o más veces la dosis máxima recomendada en humanos (basándose en mg/m²). No se observó toxicidad funcional o de comportamiento en las crías de rata. Cuando las ratas preñadas recibieron pioglitazona durante el final de la gestación y la lactancia, el retraso en el desarrollo posnatal, atribuido a la disminución del peso corporal, ocurrió en las crías de ratas en dosis orales maternas aproximadamente 2 o más veces la dosis máxima recomendada en humanos (basándose en mg/m²). En los conejos, se produjo embriotoxicidad en dosis orales de aproximadamente 40 veces la dosis máxima recomendada en humanos (basándose en mg/m²).

Lactancia

Alogliptina/pioglitazona

No se sabe si la alogliptina y/o pioglitazona se excretan en la leche materna humana. La alogliptina/pioglitazona no se debe administrar a mujeres en período de lactancia, o ésta se debe suspender si se considera esencial el uso de Nesina Pio.

Alogliptina

La alogliptina se secreta en la leche de ratas lactantes en una proporción de 2:1 con el plasma. No se sabe si la alogliptina se excreta en la leche humana. Ningún ensayo se realizó con la alogliptina en mujeres embarazadas.

Pioglitazona

La pioglitazona está presente en la leche de ratas lactantes a las cuales se les administró el medicamento, aunque no se sabe si está presente en la

leche humana. La pioglitazona no debe administrarse a mujeres en período de lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Alogliptina

Los datos no sugieren que la alogliptina afecta la capacidad para conducir o manejar maquinaria o la capacidad mental.

Pioglitazona

La pioglitazona tiene un efecto nulo o insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Sin embargo, los pacientes que sufren de trastornos de la visión deben tener precaución al conducir o utilizar máquinas.

Nuevas Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Alogliptina/pioglitazona

No se conocen interacciones medicamentosas significativas adicionales específicas para la alogliptina y la combinación de dosis fija con pioglitazona. Véanse abajo las interacciones medicamentosas individuales de la monoterapia con alogliptina y pioglitazona.

Alogliptina

No se observaron interacciones clínicamente significativas (con el medicamento y alimentos) y no se identificó ninguna necesidad de ajustar la dosis de alogliptina o de otro medicamento administrado de manera simultánea.

La alogliptina se excreta principalmente por vía renal. El metabolismo relacionado con el citocromo (CYP) P450 es insignificante. No se observaron interacciones significativas entre los medicamentos con los sustratos o inhibidores de CYP analizados o con los medicamentos excretados por vía renal.

Efectos de otros medicamentos en la alogliptina

Los resultados de los estudios clínicos de interacción también demuestran que no existen efectos clínicamente relevantes del gemfibrozilo (un inhibidor del CYP2C8/9), el fluconazol (un inhibidor del CYP2C9), el ketoconazol (un inhibidor del CYP3A4), la ciclosporina (un inhibidor de la glicoproteína p), la voglibosa (un inhibidor de la alfa-glucosidasa), la digoxina, la metformina, la

cimetidina, la pioglitazona o la atorvastatina en la farmacocinética de la alogliptina.

Efectos de alogliptina sobre otros medicamentos

Los estudios *in vitro* sugieren que la alogliptina no inhibe ni induce las isoformas del CYP450 en las concentraciones que se alcanzan con la dosis recomendada de 25 mg de alogliptina.

En los estudios *in vitro*, se observó que la alogliptina no es un sustrato ni un inhibidor de los transportadores clave relacionados con la eliminación del medicamento en el riñón: transportador de aniones orgánicos 1, transportador de aniones orgánicos 3 o transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2). Además, los datos clínicos no sugieren interacción con los inhibidores o sustratos de la glicoproteína p.

En los estudios clínicos, la alogliptina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la cafeína, (R)-warfarina, pioglitazona, gliburida, tolbutamida, (S)-warfarina, dextrometorfano, atorvastatina, midazolam, un anticonceptivo oral (noretindrona y etinil estradiol), digoxina, fexofenadina, metformina, o cimetidina, proporcionando así evidencia *in vivo* de una baja tendencia a causar interacciones con los sustratos de CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, glicoproteína-p y OCT2.

En sujetos sanos, la alogliptina no tuvo efecto sobre el tiempo de la protrombina o la Proporción Internacional Normalizada cuando se administra de forma simultánea con la warfarina.

Combinación con otros medicamentos antidiabéticos

Los resultados de los estudios con metformina, pioglitazona (tiazolidinediona), voglibosa (inhibidor de la alfa-glucosidasa) y gliburida (sulfonilurea) no han mostrado ninguna interacción farmacocinética clínicamente relevante.

Pioglitazona

Un inhibidor de CYP2C8 (como el gemfibrozil) puede incrementar el área bajo la curva (ABC) de la pioglitazona y un inductor de CYP2C8 (como la rifampicina) puede disminuir el ABC de la pioglitazona.

Se ha informado que la coadministración de pioglitazona con gemfibrozil deriva en un incremento de hasta 3 veces el ABC de la pioglitazona. Dado que existe un potencial de eventos adversos relacionados con la dosis con pioglitazona, podría ser necesaria una reducción de la dosis de pioglitazona cuando se administre de manera simultánea con gemfibrozil.

Se ha informado que la coadministración de pioglitazona con rifampicina deriva en una reducción del 54% en el ABC de la pioglitazona. Podría ser necesario que se incremente la dosis de pioglitazona con base en la respuesta clínica cuando se administra la rifampicina de forma simultánea. Los estudios de interacción demuestran que la pioglitazona no afecta la farmacocinética ni farmacodinamia de digoxina, warfarina, fenprocumon o metformina y la coadministración con sulfonilureas no parece afectar la farmacocinética de la sulfonilurea. Los estudios en humanos no muestran inducción de los citocromos inducibles principales, P450, 1A, 2C8/9, y 3A4. Los estudios *in vitro* no han mostrado inhibición de ningún subtipo de citocromo P450; no se esperarían interacciones con sustancias metabolizadas por estas enzimas, tales como anticonceptivos orales, ciclosporina, bloqueadores de los canales de calcio o inhibidores de la HMGCoA reductasa.

Se podría presentar hipoglucemia cuando se administra la pioglitazona con una sulfonilurea o con insulina. Los pacientes que reciben pioglitazona en combinación con insulina u otro medicamento antidiabético (en particular los secretagogos de insulina tales como las sulfonilureas) podrían estar en riesgo de hipoglucemia. Podría ser necesaria la reducción en la dosis del medicamento antidiabético concomitante para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Nuevas Reacciones Adversas

Las reacciones adversas se clasifican por el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raros ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Alogliptina

A continuación se enumeran las reacciones adversas observadas en el conjunto de los estudios clínicos pivotaes controlados de fase 3, de alogliptina como monoterapia y como terapia en combinación, en los que participaron 5.659 pacientes.

Infecciones e infestaciones

Infecciones del tracto respiratorio superior: Frecuente

Nasofaringitis: Frecuente

Trastornos del sistema nervioso

Cefalea: Frecuente

Trastornos gastrointestinales

Dolor abdominal: Frecuente

Enfermedad por reflujo gastroesofágico: Frecuente

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Prurito: Frecuente

Erupción: Frecuente

Alogliptina/pioglitazona

A continuación se enumeran las reacciones adversas observadas en el conjunto de estudios clínicos pivotaes controlados de fase 3 de alogliptina como terapia añadida a pioglitazona, en los que participaron 3.504 pacientes.

Infecciones e infestaciones

Infecciones del tracto respiratorio superior: Frecuente

Sinusitis: Frecuente

Trastornos del sistema nervioso

Cefalea: Frecuente

Trastornos gastrointestinales

Náuseas: Frecuente

Dispepsia: Frecuente

Dolor abdominal: Frecuente

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Prurito: Frecuente

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Mialgia: Frecuente

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Edema periférico: Frecuente

Aumento de peso: Frecuente

Alogliptina

Experiencia postcomercialización

Otras reacciones adversas que han sido notificadas espontáneamente en la etapa postcomercialización.

Trastornos del sistema inmunológico

Hipersensibilidad: No conocida

Trastornos gastrointestinales

Pancreatitis aguda: No conocida

Trastornos hepatobiliares

Disfunción hepática incluida insuficiencia hepática: No conocida

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Enfermedades cutáneas exfoliativas, incluido síndrome de Stevens-Johnson y Eritema multiforme: No conocida

Angioedema: No conocida

Urticaria: No conocida

Pioglitazona

A continuación se enumeran las reacciones adversas observadas en estudios doble ciego con pioglitazona en monoterapia.

Infecciones e infestaciones

Infección del tracto respiratorio superior: Frecuente

Sinusitis: Poco frecuente

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)

Cáncer de vejiga: Poco frecuente

Trastornos del sistema inmunológico

Hipersensibilidad y reacciones alérgicas: No conocida

Trastornos del sistema nervioso

Hipoestesia: Frecuente

Insomnio: Poco frecuente

Trastornos oculares

Alteración en la visión: Frecuente

Edema macular: No conocida

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Fractura ósea: Frecuente

Exploraciones complementarias

Aumento de peso: Frecuente

Aumento de alanina-aminotransferasa: No conocida

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Cardiovascular

En los ensayos clínicos controlados con placebo que excluyeron pacientes con insuficiencia cardíaca clase III y IV según NYHA, la incidencia de eventos adversos cardíacos graves relacionados con la expansión de volumen no fue mayor en los pacientes tratados con pioglitazona en monoterapia o en combinación con sulfonilureas o metformina frente a los pacientes tratados con placebo. En estudios de combinación con insulina, un pequeño número

de pacientes con enfermedad cardíaca preexistente desarrolló insuficiencia cardíaca congestiva (CHF, por sus siglas en inglés) cuando se trataron con pioglitazona en combinación con insulina. Los pacientes con insuficiencia cardíaca clase III o IV según NYHA no se estudiaron en estos ensayos clínicos.

En la experiencia posterior a la comercialización con pioglitazona, se dio informe de casos de insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes con y sin cardiopatía conocida previamente.

Edema

En los ensayos clínicos, se ha dado informe de edema con mayor frecuencia en los pacientes tratados con pioglitazona que en los pacientes tratados con placebo y parece estar relacionado con la dosis.

También se han recibido informes posteriores a la comercialización del inicio o empeoramiento del edema.

Aumento de peso

Se ha visto aumento de peso relacionado con la dosis con pioglitazona sola y en combinación con otros hipoglucemiantes. El mecanismo del aumento de peso no está claro pero se cree que implica una combinación de la retención de líquidos y la acumulación de grasa subcutánea, que es menos activa metabólicamente que la grasa visceral. El aumento de peso en los ensayos clínicos estuvo en el límite de 3 a 5 kg y se redujo después de los primeros 6 meses de tratamiento.

Ovulación

El tratamiento con pioglitazona, al igual que con otras tiazolidinediona, puede derivar en la ovulación en algunas mujeres premenopáusicas con anovulación. Como resultado, estas pacientes pueden estar en un mayor riesgo de embarazo mientras toman pioglitazona. Por lo tanto, se recomienda un método anticonceptivo adecuado en mujeres premenopáusicas. La frecuencia de aparición de este efecto no se conoce, ya que no se ha investigado en estudios clínicos.

Hematología

La pioglitazona puede producir un descenso de la hemoglobina y el hematocrito. En estudios clínicos, estos cambios se produjeron principalmente dentro de las primeras 4 a 12 semanas de tratamiento y se mantuvieron relativamente constantes a partir de entonces. Se cree que

éstos están relacionados con el aumento del volumen de plasma y rara vez se le ha relacionado con alguna causa significativa, clínica o hematológica.

Efectos hepáticos

En los ensayos clínicos anteriores a la autorización, controlados con placebo, 4 de 1526 (0.26%) pacientes tratados con pioglitazona y 2 de 793 (0.25%) de los pacientes tratados con placebo tuvieron niveles de ALT ≥ 3 veces el límite superior de lo normal. Las elevaciones de la ALT con pioglitazona fueron reversibles y no estuvieron relacionadas claramente con la administración de pioglitazona.

Se han recibido informes posteriores a la comercialización de hepatitis y de elevación de las enzimas hepáticas a 3 o más veces del límite superior de lo normal. En muy raras ocasiones, estos informes han implicado insuficiencia hepática con y sin desenlace fatal, aunque no se ha establecido la causalidad.

Se recomienda que los pacientes tratados con pioglitazona se sometan a un monitoreo periódico de sus enzimas hepáticas. Para el manejo del tratamiento con pioglitazona con respecto a la función del hígado.

Fracturas óseas

El papel de los agonistas PPAR γ en el metabolismo óseo humano no está claro. Los estudios toxicológicos preclínicos de pioglitazona no indican ningún efecto en los huesos en estudios de duración de hasta uno o dos años en ratones, perros o monos - los estudios en ratas a largo plazo mostraron efectos en los huesos, pero es difícil interpretarlos en este sentido, ya que existe crecimiento óseo permanente en esta especie.

En ensayos clínicos controlados, se observó una mayor tasa de notificación de fracturas en las mujeres tratadas con pioglitazona (2.6%) en comparación con las mujeres tratadas con otros agentes antidiabéticos o con placebo (1.7%). Además, se observó una tasa de notificación ligeramente mayor de fracturas en sujetos de 65 años de edad o más, y se observó una incidencia de fractura más alta después de la exposición a la pioglitazona de entre 1 y 2 años, aunque la exposición a la pioglitazona de más de 2 años no estuvo claramente relacionada con un aumento en la incidencia de fractura.

En un ensayo aleatorio (PROactive) en pacientes con diabetes tipo 2 (duración media de la diabetes de 9.5 años), se observó un aumento en la incidencia de fracturas óseas en pacientes de sexo femenino que recibieron pioglitazona. Durante un seguimiento medio de 34.5 meses, la incidencia de fracturas óseas en las mujeres fue del 5.1% para la pioglitazona frente al 2.5% para el placebo. Esta diferencia se observó después del primer año de

tratamiento y se mantuvo durante el curso del estudio. La mayoría de las fracturas observadas en pacientes de sexo femenino fueron fracturas no vertebrales, incluidas las extremidades inferiores y la extremidad superior distal. No se observó ningún aumento en las tasas de fracturas en hombres tratados con pioglitazona (1.7%) frente al placebo (2.1%). Después de la comercialización se han notificado fracturas óseas tanto en mujeres como en hombres. El riesgo de fractura se debe considerar en el cuidado de los pacientes, especialmente en las pacientes tratadas con pioglitazona, y se debe dar atención a la evaluación y al mantenimiento de la salud ósea de acuerdo con los tratamientos de referencia.

Edema macular

Se han dado informes posteriores a la comercialización de la nueva aparición o empeoramiento del edema macular diabético con disminución de la agudeza visual con el uso de tiazolidinedionas, incluyendo la pioglitazona. Se desconoce si existe o no una relación directa entre la pioglitazona y el edema macular. Los médicos deben considerar la posibilidad de la aparición de edema macular si un paciente refiere disminución de la agudeza visual.

Con el fin de dilucidar este problema, Bartsch et al. (2007, datos no publicados) realizaron un estudio prospectivo de seguridad de 19 sujetos (37 ojos fueron examinados, 17 en el grupo con tratamiento activo y 20 en el grupo con placebo) que fueron sometidos a un tratamiento doble ciego, controlado con placebo, con pioglitazona para la diabetes.

La dosificación fue con insulina más placebo o con insulina más pioglitazona, que se administró con 30 mg diariamente durante dos semanas, posteriormente con 45 mg diariamente durante 10 semanas. La agudeza visual se registró al inicio del estudio y a los tres meses. La visión se registró utilizando el cuadro del Estudio del Tratamiento Temprano de la Retinopatía Diabética (ETDRS) en 4 m y el volumen de la retina se evaluó mediante tomografía de coherencia óptica (Stratus OCT) usando el mapa rápido del grosor macular y protocolos del mapa macular. La medición del volumen para la OCT mostró un aumento en los 7 y 11 ojos para los grupos con tratamiento activo y con placebo, respectivamente. La disminución de volumen se midió en 9 y 5 ojos en los grupos con tratamiento activo y con placebo, respectivamente. Un ojo en el grupo de tratamiento no mostró ningún cambio en el volumen macular. La visión en el ETDRS no cambió en 4 y 9 ojos en los grupos con tratamiento activo y con placebo, respectivamente. La visión en el ETDRS aumentó en 6 ojos de ambos grupos y disminuyó en 7 y 5 en los grupos con tratamiento activo y con placebo, respectivamente. No hubo ojos que mostraran un aumento del volumen

macular de más del 10%. El cambio en la visión y el cambio de volumen macular para OCT estuvieron correlacionados en 11 ojos y de manera inversa en 11 ojos, mientras que 12 ojos no mostraron correlación.

Se concluyó que el estudio no observó un aumento significativo en el volumen macular medido con la OCT, que las exacerbaciones inducidas con glitazona en el edema macular diabético son eventos raros e idiosincrásicos, y que se indicó un estudio más amplio para determinar su prevalencia.

Adicionalmente, una vez realizada la evaluación del inserto e IPP Versión CCDS 3.0 de fecha Noviembre 06 de 2015, se considera que el interesado debe:

1. Ajustar las Contraindicaciones, las Advertencias y precauciones y las Reacciones adversas a las aprobadas en la presente acta.
2. Ajustar la Posología a la aprobada en los conceptos emitidos en Acta No. 40 de 2013 numeral 3.1.4.1. y Acta No. 47 de 2013 numeral 3.1.6.3., en el sentido de adicionar: “La dosificación de terapia antidiabética con Nesina Pio debe individualizarse con base al régimen actual del paciente, efectividad y tolerabilidad, mientras no se exceda la dosis diaria recomendada máxima de 25 mg de alogliptina y 45 mg de pioglitazona”, y modificar la información relacionada con Insuficiencia hepática así: “No se debe iniciar el tratamiento con Nesina Pio en los pacientes que presenten elevación basal de las enzimas hepáticas (ALT > 2,5 veces por encima del límite superior del intervalo normal) o que presenten cualquier otra evidencia de enfermedad hepática”.
3. Ajustar las Interacciones, en el sentido de corregir el texto relacionado a la coadministración de pioglitazona con rifampicina.

En cuanto al llamado a Revisión de oficio emitido en el Acta No. 18 de 2016 numeral 3.6.2, se considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir al llamado a revisión de oficio.

3.3.2. NESINA NESINA 12.5mg TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20052802/ 20097598
Radicado : 2017174983 / 2017174985
Fecha : 18/12/2017
Interesado : Takeda S.A.S

Composición:

Cada tableta contiene 12.5 mg de Alogliptina.
Cada tableta contiene 25 mg de Alogliptina.

Forma farmacéutica: Tabletas.

Indicaciones: La Alogliptina está indicada para adultos con diabetes mellitus tipo 2 (T2DM) para mejorar el control glucémico:

- Como un complemento a la dieta y al ejercicio.
- Como un complemento al tratamiento con metformina cuando la dieta y el ejercicio además de la metformina no ofrecen un control glucémico adecuado.
- Como un complemento al tratamiento con una sulfonilúrea (SU) cuando la dieta y el ejercicio además de la (SU) no ofrecen un control glucémico adecuado.
- Como un complemento al tratamiento con una tiazolidinediona (TZD) cuando la dieta y el ejercicio además de la (TZD) no ofrecen un control glucémico adecuado.
- Como un complemento al tratamiento con insulina cuando la dieta y el ejercicio además de la insulina no ofrecen un control glucémico adecuado.

La Alogliptina no debe ser usada en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (diabetes tipo1), o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes.

Advertencias y Precauciones: No han existido estudios clínicos que establezcan evidencia concluyente de reducción de riesgo macrovascular con Incesina o ningún otro fármaco oral anti-diabético. Se recomiendan dosis más bajas de Incesina en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa. No es necesario ningún ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática moderada. Categoría B de Embarazo. No se sabe si la Alogliptina sea excretada en la leche humana. Se debe tener precaución cuando administre Alogliptina a mujeres lactando. Debido a que existe una necesidad para el ajuste de dosis con base en la función renal, se recomienda la evaluación de la función renal antes del inicio de

terapia con Alogliptina y periódicamente después de éste. La depuración de la creatinina puede ser estimada a partir de la creatinina en suero utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Modificación de Advertencias y precauciones.
- Información para prescribir Versión CCDS 4.0 de fecha abril 09 de 2014
- Inserto Versión CCDS 4.0 de fecha abril 09 de 2014
- Respuesta llamado a revisión de oficio para los productos de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

Nuevas Advertencias y precauciones:

Pancreatitis aguda

Se ha dado informe de eventos de pancreatitis aguda causados por la alogliptina después de la comercialización y se han relacionado con otros inhibidores de la DPP-4. Después de iniciar la toma de alogliptina, se debe observar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de pancreatitis y se debe informar a los pacientes el síntoma característico de la pancreatitis aguda: dolor abdominal persistente e intenso, que puede irradiarse hacia la espalda. Si existe la sospecha de pancreatitis, la alogliptina debe suspenderse de inmediato y debe iniciarse el manejo correspondiente. En caso de confirmarse una pancreatitis aguda, no debe reanudarse la administración del medicamento. Se debe tener precaución en los pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado eventos de reacciones serias de hipersensibilidad posteriores a la comercialización en pacientes tratados con alogliptina como angioedema y reacciones adversas severas de tipo cutáneo, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson, los cuales se han asociado con otros inhibidores de DPP-4. En caso de sospechar una reacción de hipersensibilidad, debe suspenderse la alogliptina.

Efectos hepáticos

Se han recibido reportes de disfunción hepática, incluyendo insuficiencia hepática, posteriores a la comercialización. Los pacientes deben estar en observación en caso de presentarse posibles anomalías hepáticas. Deben hacerse pruebas hepáticas en pacientes que presenten síntomas que indiquen daño hepático. De encontrarse alguna anomalía sin poder establecer una etiología alternativa, debe considerarse la suspensión de alogliptina.

Hipoglucemia

Es sabido que la insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, causan hipoglucemia. Por lo tanto, puede ser necesaria una dosis menor de insulina o de secretagogo de insulina para minimizar el riesgo de hipoglucemia al usarse en combinación con la alogliptina.

Insuficiencia renal

Como es preciso ajustar la dosis de alogliptina en los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave o con enfermedad renal terminal que requiere diálisis, se recomienda una adecuada evaluación de la función renal antes de iniciar la administración de alogliptina, y posteriormente de forma periódica. La experiencia en pacientes que requieren diálisis renal es limitada. No se ha estudiado el tratamiento con alogliptina en pacientes que reciben diálisis peritoneal.

Insuficiencia hepática

Alogliptina no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh > 9), y en consecuencia, no se recomienda su utilización en estos pacientes.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de alogliptina en mujeres embarazadas. Este fármaco puede usarse durante el embarazo sólo si los beneficios son mayores que los riesgos para la madre y el feto.

Se han realizado estudios de desarrollo y reproducción en ratas y conejos con dosis que produjeron exposiciones de aproximadamente 180 y 149 veces, respectivamente, el promedio de exposición humana con la dosis clínica recomendada, y no indicaron que hubiera evidencia de discapacidad en fertilidad y/o daño al feto a causa de la alogliptina.

En las ratas embarazadas se observó transferencia placentaria de alogliptina.

Lactancia

Se desconoce si la alogliptina se excreta en la leche materna. La alogliptina no se debe administrar a mujeres en período de lactancia, o ésta se debe suspender si se considera esencial el uso de alogliptina.

La alogliptina se secreta en la leche de ratas lactantes en una proporción de 2:1 con el plasma. Se desconoce si la alogliptina se excreta en la leche humana.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los datos no sugieren que la alogliptina afecta la capacidad para conducir o manejar maquinaria o la capacidad mental. Sin embargo, se debe advertir a los pacientes con respecto al riesgo de hipoglucemia, especialmente cuando se combina con una sulfonilurea, insulina o terapia combinada con tiazolidindiona más metformina.

Riesgo de desarrollar o empeorar la falla cardíaca.

Nuevas Interacciones:

No se observaron interacciones clínicamente significativas (tanto con medicamentos como con alimentos) ni se identificó la necesidad de ajustar la dosis de alogliptina y otros fármacos administrados de manera concomitante.

La alogliptina se excreta principalmente por vía renal. El metabolismo relacionado con el citocromo P450 (CYP) no es relevante. No se observaron interacciones medicamentosas significativas con los sustratos CYP o los inhibidores sometidos a prueba, o con los fármacos excretados por vía renal.

Efectos de otros productos médicos en la alogliptina

Los resultados de los estudios clínicos de interacción también demostraron que no hay efectos clínicos relevantes con gemfibrozil (un inhibidor de CYP2C8/9), fluconazol (un inhibidor de CYP2C9), ketoconazol (a un inhibidor de CYP3A4), ciclosporina (un inhibidor de glucoproteína p), voglibosa (un inhibidor de la alfa-glucosidasa), digoxina, metformina, cimetidina, voglitazona o atorvastatina en la farmacocinética de la alogliptina.

Efectos de la alogliptina en otros productos médicos

Los estudios *in vitro* sugieren que la alogliptina no inhibe ni induce isoformas CYP 450 en concentraciones alcanzadas con la dosis recomendada de 25 mg de alogliptina. En estudios *in vitro*, se encontró que la alogliptina no era ni un sustrato ni un inhibidor de transportadores clave asociados con la disposición del fármaco en el riñón: transportador de anión orgánico 1, transportador de anión orgánico 3 o transportador de catión orgánico 2 (OCT-2). Además, los datos clínicos no sugieren la interacción con inhibidores de glucoproteína p o sustratos.

En estudios clínicos, la alogliptina no presentó efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de la cafeína, warfarina (R), pioglitazona, gliburida, tolbutamida, warfarina (S), dextrometorfano, atorvastatina, midazolam, un anticonceptivo oral (noretindrona y etinilestradiol), digoxina, fexofenadina, metformina, o cimetidina, por lo que proporcionaron evidencia *in vivo* de una baja propensión a causar interacción con sustratos de CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, glucoproteína p y OCT2.

En sujetos sanos, la alogliptina no tuvo efectos sobre el tiempo de protrombina o la Relación Normalizada Internacional cuando se administró de forma concomitante con warfarina.

Combinación con otros productos médicos antidiabetes

Los resultados de los estudios con metformina, pioglitazona (tiazolidinediona), voglibosa (inhibidor de la alfa-glucosidasa) y gliburida (sulfonilurea) no mostraron interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes.

Nuevas Reacciones Adversas

Las reacciones adversas se clasifican por el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raros ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

A continuación se enumeran las reacciones adversas observadas en el conjunto de los estudios clínicos pivotaes controlados de fase 3, de alogliptina como monoterapia y como terapia en combinación, en los que participaron 5.659 pacientes.

Infecciones e infestaciones
Infecciones del tracto respiratorio superior: Frecuente
Nasofaringitis: Frecuente
Trastornos del sistema nervioso
Cefalea: Frecuente
Trastornos gastrointestinales
Dolor abdominal: Frecuente
Enfermedad por reflujo gastroesofágico: Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Prurito: Frecuente
Erupción: Frecuente

Experiencia postcomercialización
Otras reacciones adversas que han sido notificadas espontáneamente en la etapa postcomercialización.

Trastornos del sistema inmunológico
Hipersensibilidad: No conocida
Trastornos gastrointestinales
Pancreatitis aguda: No conocida
Trastornos hepato biliares
Disfunción hepática incluida insuficiencia hepática: No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Enfermedades cutáneas exfoliativas, incluido síndrome de Stevens-Johnson y Eritema multiforme: No conocida
Angioedema: No conocida
Urticaria: No conocida

Adicionalmente, una vez realizada la evaluación del inserto e IPP Versión CCDS 4.0 de fecha Abril 09 de 2014, se considera que el interesado debe ajustar las Advertencias y precauciones y las Reacciones adversas a las aprobadas en la presente acta.

En cuanto al llamado a Revisión de oficio emitido en el Acta No. 18 de 2016 numeral 3.6.2, se considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir al llamado y a la presente Acta.

3.3.3. SERETIDE 25/125mcg SERETIDE 25/250mcg

SERETIDE 25/50mcg

Expediente : 19913254/ 19913258/ 19913256
Radicado : 2016178627/ 2017186685 / 2016178630 / 2017186733 /
2016178632
Fecha : 20/12/2017
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

- Cada suspensión para inhalación contiene 25mcg de Salmeterol y 125mg de Propionato de Fluticasona
- Cada suspensión para inhalación contiene 25mcg de Salmeterol y 250mg de Propionato de Fluticasona
- Cada suspensión para inhalación contiene 25mcg de Salmeterol y 50mg de Propionato de Fluticasona
-

Forma Farmacéutica: Suspensión para inhalación

Indicaciones:

- Asma (enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas):
Seretide® está indicado en el tratamiento regular del asma (enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas). Esto puede comprender: Pacientes bajo tratamiento eficaz de mantenimiento con dosis de agonistas beta de acción prolongada y corticosteroides inhalados. Pacientes que se encuentren sintomáticos bajo el tratamiento actual con un corticosteroide inhalado. Pacientes bajo tratamiento con un broncodilatador regular que requieran corticosteroides inhalados.

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC):
Seretide® está indicado para el tratamiento regular de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tal como bronquitis crónica y enfisema.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de sus componentes, enfermedades micóticas, bacterianas o virales del tracto respiratorio.
- Seretide está contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad a cualquiera de sus ingredientes.

Precauciones y advertencias

Seretide® inhalador no es para el alivio de los síntomas agudos, para el cual se requiere un broncodilatador de acción rápida y de corta duración (por ejemplo, salbutamol). Se les debe recomendar a los pacientes que siempre tengan a la mano su medicación de rescate. El uso creciente de broncodilatadores de corta acción para aliviar los síntomas indica deterioro del control y los pacientes deben ser examinados por un médico. El deterioro repentino y progresivo del control del asma representa un riesgo potencial para la vida y el paciente debe ser examinado por un médico. Se debería considerar el incremento de la terapia con corticosteroides. Además, donde la dosis actual de seretide® no haya proporcionado un control adecuado del asma, el paciente debe ser examinado por un médico. El tratamiento con seretide® no debe ser interrumpido bruscamente en los pacientes con asma, debido al riesgo de exacerbación; el tratamiento debe ser disminuido en forma gradual bajo la supervisión de un médico. Para los pacientes con EPOC, la interrupción del tratamiento puede estar asociada con descompensación sintomática y debe ser supervisada por un médico. En los estudios realizados en pacientes con EPOC que recibieron tratamiento con seretide®, se produjo un aumento en la tasa de notificaciones de neumonía. Los médicos deberán instituir una vigilancia continua para evitar el posible desarrollo de neumonía en pacientes que padezcan EPOC, ya que las características clínicas de la neumonía suelen coincidir con la exacerbación de la enfermedad. Igual que con toda la medicación inhalada que contiene corticosteroides, seretide® debe administrarse con precaución a los pacientes con tuberculosis pulmonar activa o quiescente.

seretide® debe administrarse con precaución a los pacientes con tirotoxicosis. En algunas ocasiones se pueden observar efectos cardiovasculares, como incrementos en la tensión arterial sistólica y frecuencia cardiaca, con todos los fármacos simpaticomiméticos, especialmente cuando se administran a dosis superiores a las terapéuticas. Por esta razón, seretide® debe administrarse con precaución a los pacientes con enfermedades cardiovasculares preexistentes. Existe la posibilidad de que se produzca un decremento transitorio en las concentraciones séricas de potasio con todos los fármacos simpaticomiméticos que se administran a dosis terapéuticas más altas. Por lo tanto, seretide® debe administrarse con precaución a los pacientes que exhiben una predisposición a presentar bajas concentraciones séricas de potasio. Con cualquier corticosteroide inhalado, especialmente en dosis altas prescritas durante periodos prolongados, pueden presentarse efectos sistémicos; con seretide® es mucho menos probable que se presenten estos efectos en comparación con los corticosteroides orales. Entre los posibles efectos sistémicos figura el síndrome de cushing, rasgos cushingoides, supresión adrenal, retardo del crecimiento en niños y adolescentes,

decremento de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. Por lo tanto, para los pacientes con asma es importante que la dosis del corticosteroide inhalado sea ajustada a la dosis más baja con la que se mantenga un control eficaz. La posibilidad del deterioro de la respuesta adrenal siempre debe tenerse presente en las situaciones de urgencia y electivas con probabilidad de producir estrés, y se debe considerar el tratamiento apropiado con corticosteroides. Se recomienda monitorear regularmente la estatura de los niños que reciban tratamiento prolongado con un corticosteroide inhalado. Debido a la posibilidad de deterioro de la respuesta adrenal, los pacientes que sean cambiados del tratamiento con esteroides orales al tratamiento con propionato de fluticasona inhalado deberían ser tratados con especial cuidado, y su función corticosuprarrenal debería ser monitoreada regularmente. Después de la instauración del propionato de fluticasona inhalado, la discontinuación del tratamiento sistémico debe ser gradual y se les debe recomendar a los pacientes que lleven consigo una tarjeta de advertencia sobre esteroides que indique la posible necesidad de tratamiento adicional en periodos de estrés. En muy raras ocasiones, ha habido reportes de incrementos de las concentraciones sanguíneas de glucosa y esto debería ser considerado cuando se prescriba serevide® a pacientes con historia de diabetes mellitus. Durante el uso postcomercialización, ha habido reportes de interacciones Fármaco- Fármaco clínicamente significativas en pacientes que recibían propionato de fluticasona y ritonavir, produciendo efectos sistémicos del corticosteroide tales como el síndrome de cushing y supresión adrenal. Por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente sea más importante que el riesgo de los efectos secundarios sistémicos del corticosteroide. La información proveniente de un estudio a gran escala realizado en estados unidos (smart), el cual comparó la seguridad de serevent® (un componente de serevide®) o de placebo, cuando fueron administrados en forma adicional a la terapia regular del paciente, mostró un incremento significativo en el número de muertes relacionadas con el asma en el grupo de pacientes que se encontraban recibiendo terapia con serevent®. la información de este estudio, sugiere que los pacientes afro-americanos bajo terapia con serevent®, podrían encontrarse bajo un riesgo mayor de desarrollar eventos respiratorios graves relacionados con el medicamento en comparación con los pacientes a los que se administró placebo. Se desconoce si este incremento se debió a factores farmacogenéticos o a otros factores. El estudio smart no fue diseñado para determinar si el uso concurrente de corticoesteroides inhalados modifica el riesgo de experimentar muerte relacionada con el asma. En un estudio sobre interacciones medicamentosas, se observó que el uso concomitante de ketoconazol sistémico incrementa el grado de exposición a serevent®. Esto podría ocasionar una prolongación en el intervalo QTC. Se debe

tener cuidado al coadministrar potentes inhibidores de la isoenzima cyp3a4 (p.ej., ketoconazol) con serevent®. Como ocurre con otras terapias inhaladas, puede ocurrir broncoespasmo paradójico con un aumento inmediato de las sibilancias después de la dosificación. Esto debe tratarse inmediatamente con la administración de un broncodilatador inhalado de efecto rápido y corto. salmeterol-fp accuhaler/diskus o evohaler debe discontinuarse inmediatamente, se debe evaluar al paciente e instituir una terapia alternativa si fuera necesario. Se han reportado reacciones adversas del tratamiento farmacológico con agonistas beta-2, tales como temblor, palpitaciones subjetivas y cefalea, pero tienden a ser transitorias y a disminuir con la regularización de la terapia.

Embarazo y lactancia:

La administración de fármacos durante el embarazo y la lactancia sólo debe considerarse si el beneficio previsto para la madre es mayor que cualquier riesgo posible para el feto o bebé. No hay suficiente experiencia con el uso de xinafoato de salmeterol y propionato de fluticasona en el embarazo y la lactancia humanos. Los estudios de toxicidad reproductiva en animales, ya sea con los fármacos individuales o en combinación, revelaron los efectos fetales previstos con los niveles sistémicos excesivos de exposición a un potente agonista de los receptores beta2 adrenérgicos y a un glucocorticosteroide. La amplia experiencia clínica con medicamentos de esta clase no ha revelado evidencia de que estos efectos sean relevantes a dosis terapéuticas. ni el xinafoato de salmeterol o el propionato de fluticasona han demostrado potencial alguno de toxicidad genética. Las concentraciones de salmeterol y propionato de fluticasona en el plasma consecutivo a la inhalación de dosis terapéuticas son muy bajas y, por lo tanto, es probable que las concentraciones en la leche materna humana sean correspondientemente bajas. Esto es confirmado por estudios en animales lactantes, en los que se midieron bajas concentraciones de los fármacos en la leche. No hay datos disponibles sobre la leche materna humana.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017010938, 2017010936, 2017010937 emitido mediante Acta No. 07, numeral 3.4.17 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de Propiedades Farmacológicas
- Inserto versión GDS34/IP118 de fecha 19 de Mayo de 2016
- Información para prescribir versión GDS34/IP118 de fecha 19 de Mayo de 2016

Nuevas precauciones y advertencias:

Seretide Inhalador no es para el alivio de los síntomas agudos, para el cual se requiere un broncodilatador de acción rápida y de corta duración (por ejemplo, salbutamol). Se les debe recomendar a los pacientes que siempre tengan a la mano su medicación de rescate.

El uso creciente de broncodilatadores de corta acción para aliviar los síntomas indica deterioro del control y los pacientes deben ser examinados por un médico.

El deterioro repentino y progresivo del control del asma representa un riesgo potencial para la vida y el paciente debe ser examinado por un médico. Se debería considerar el incremento de la terapia con corticosteroides. Además, donde la dosis actual de SERETIDE no haya proporcionado un control adecuado del asma, el paciente debe ser examinado por un médico.

El tratamiento con SERETIDE no debe ser interrumpido bruscamente en los pacientes con asma, debido al riesgo de exacerbación; el tratamiento debe ser disminuido en forma gradual bajo la supervisión de un médico. Para los pacientes con EPOC, la interrupción del tratamiento puede estar asociada con descompensación sintomática y debe ser supervisada por un médico.

En los estudios realizados en pacientes con EPOC que recibieron tratamiento con SERETIDE, se produjo un aumento en la tasa de notificaciones de neumonía (ver Reacciones Adversas). Los médicos deberán instituir una vigilancia continua para evitar el posible desarrollo de neumonía en pacientes que padezcan EPOC, ya que las características clínicas de la neumonía suelen coincidir con la exacerbación de la enfermedad.

Igual que con toda la medicación inhalada que contiene corticosteroides, SERETIDE debe administrarse con precaución a los pacientes con tuberculosis pulmonar activa o quiescente.

SERETIDE debe administrarse con precaución a los pacientes con tirotoxicosis.

En algunas ocasiones se pueden observar efectos cardiovasculares, como incrementos en la tensión arterial sistólica y frecuencia cardiaca, con todos los fármacos simpaticomiméticos, especialmente cuando se administran a dosis superiores a las terapéuticas. Por esta razón, SERETIDE debe administrarse con precaución a los pacientes con enfermedades cardiovasculares preexistentes.

Existe la posibilidad de que se produzca un decremento transitorio en las concentraciones séricas de potasio con todos los fármacos simpaticomiméticos que se administran a dosis terapéuticas más altas. Por lo tanto, SERETIDE debe administrarse con precaución a los pacientes que exhiben una predisposición a presentar bajas concentraciones séricas de potasio.

Con cualquier corticosteroide inhalado, especialmente en dosis altas prescritas durante periodos prolongados, pueden presentarse efectos sistémicos; con SERETIDE es mucho menos probable que se presenten estos efectos en comparación con los corticosteroides orales. Entre los posibles efectos sistémicos figuran el síndrome de Cushing, rasgos cushingoides, supresión adrenal, retardo del crecimiento en niños y adolescentes, decremento de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma.

Por lo tanto, para los pacientes con asma es importante que la dosis del corticosteroide inhalado sea ajustada a la dosis más baja con la que se mantenga un control eficaz.

La posibilidad del deterioro de la respuesta adrenal siempre debe tenerse presente en las situaciones de urgencia y electivas con probabilidad de producir estrés, y se debe considerar el tratamiento apropiado con corticosteroides (ver Sobredosis).

Se recomienda monitorear regularmente la estatura de los niños que reciban tratamiento prolongado con un corticosteroide inhalado.

Debido a la posibilidad de deterioro de la respuesta adrenal, los pacientes que sean cambiados del tratamiento con esteroides orales al tratamiento con propionato de fluticasona inhalado deberían ser tratados con especial cuidado, y su función corticosuprarrenal debería ser monitoreada regularmente.

Después de la instauración del propionato de fluticasona inhalado, la discontinuación del tratamiento sistémico debe ser gradual y se les debe recomendar a los pacientes que lleven consigo una tarjeta de advertencia sobre esteroides que indique la posible necesidad de tratamiento adicional en periodos de estrés.

En muy raras ocasiones, han habido reportes de incrementos de las concentraciones sanguíneas de glucosa (ver Reacciones adversas) y esto debería

ser considerado cuando se prescriba SERETIDE a pacientes con historia de diabetes mellitus.

Durante el uso postcomercialización, han habido reportes de interacciones fármaco fármaco clínicamente significativas en pacientes que recibían propionato de fluticasona y ritonavir, produciendo efectos sistémicos del corticosteroide tales como el síndrome de Cushing y supresión adrenal. Por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente sea más importante que el riesgo de los efectos secundarios sistémicos del corticosteroide.

La información proveniente de un estudio a gran escala realizado en Estados Unidos (SMART), el cual comparó la seguridad de Serevent (un componente de Seretide) o de placebo, cuando fueron administrados en forma adicional a la terapia regular del paciente, mostró un incremento significativo en el número de muertes relacionadas con el asma en el grupo de pacientes que se encontraban recibiendo terapia con Serevent. La información de este estudio, sugiere que los pacientes afro-americanos bajo terapia con Serevent, podrían encontrarse bajo un riesgo mayor de desarrollar eventos respiratorios graves relacionados con el medicamento en comparación con los pacientes a los que se administró placebo. Se desconoce si este incremento se debió a factores farmacogenéticos o a otros factores. El estudio SMART no fue diseñado para determinar si el uso concurrente de corticoesteroides inhalados modifica el riesgo de experimentar muerte relacionada con el asma.

En un estudio sobre interacciones medicamentosas, se observó que el uso concomitante de ketoconazol sistémico incrementa el grado de exposición a Serevent. Esto podría ocasionar una prolongación en el intervalo QTc. Se debe tener cuidado al coadministrar potentes inhibidores de la isoenzima CYP3A4 (p.ej., ketoconazol) con Serevent.

Como ocurre con otras terapias inhaladas, puede ocurrir broncoespasmo paradójico con un aumento inmediato de las sibilancias después de la dosificación. Esto debe tratarse inmediatamente con la administración de un broncodilatador inhalado de efecto rápido y corto. Salmeterol-FP Accuhaler/Diskus o Inhalador debe discontinuarse inmediatamente, se debe evaluar al paciente e instituir una terapia alternativa si fuera necesario.

Se han reportado reacciones adversas del tratamiento farmacológico con agonistas beta-2, tales como temblor, palpitations subjetivas y cefalea, pero tienden a ser transitorias y a disminuir con la regularización de la terapia.

Salmeterol en monoterapia

Los Agonistas beta-2 de acción prolongada, como el salmeterol, deben ser prescritos con corticosteroides inhalados en el manejo del asma debido a que hay un mayor riesgo de muerte relacionada con asma con el uso de salmeterol en monoterapia.

Nuevas propiedades farmacológicas:

Farmacodinamia

Asma

Estudio Multicéntrico de Investigación de Salmeterol en Asma (SMART por sus siglas en inglés)

El Estudio Multicéntrico de Investigación de Salmeterol en Asma (SMART) fue un estudio de 28 semanas realizado en US que evaluó la seguridad de salmeterol comparado con placebo agregado a la terapia usual en sujetos adultos y adolescentes. Aunque no hubo diferencias significativas en el objetivo primario de número combinado de muertes por causa respiratorias y situaciones de riesgo de muerte por causa respiratoria, el estudio mostró un significativo aumento en las muertes relacionadas con asma en pacientes recibiendo salmeterol (13 muertes en 13,176 pacientes tratados con salmeterol versus 3 muertes en 13,179 pacientes con placebo). El estudio no fue diseñado para evaluar el impacto del uso concomitante de corticoesteroides inhalados.

Seguridad y eficacia de salmeterol-PF versus PF solo en asma

Se condujeron dos estudios multicéntricos de 26 semanas para comparar la seguridad y eficacia de salmeterol-PF versus PF solo, uno en sujetos adultos y adolescentes (estudio AUSTRI), y el otro en sujetos pediátricos de 4-11 años de edad (estudio VESTRI). En ambos estudios, los sujetos randomizados tuvieron asma moderada a grave persistente con historia de hospitalizaciones relacionadas con asma o exacerbación de asma durante año previo. El objetivo primario de cada estudio fue determinar si la adición de LABA a la terapia de ICS (salmeterol-PF) no es inferior a ICS (PF) solo en términos de riesgo de eventos de asma graves relacionados (hospitalización relacionada con asma, entubación endotraqueal, y muerte). Un objetivo de eficacia secundario de estos estudios fue evaluar si ICS/LABA (salmeterol-PF) fue superior a la terapia con ICS solo (PF) en

términos de exacerbación grave de asma (definida como deterioro del asma requiriendo del uso de corticoesteroides sistémicos durante al menos 3 días o una hospitalización o una visita para atención en urgencias debido a que su asma requirió corticoesteroides sistémicos).

Un total de 11,679 y 6,208 sujetos fueron aleatorizados y recibieron tratamiento en los estudios AUSTRI y VESTRI, respectivamente. Para el objetivo primario de seguridad, se logró la no inferioridad en ambos estudios (véase la Tabla siguiente).

Eventos Graves Relacionados con Asma en los Estudios de 26 Semanas AUSTRI y VESTRI

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-PF (n = 5,834)	P Solo (n = 5,845)	Salmeterol-PF (n = 3,107)	PF Solo (n = 3,101)
Objetivo Compuesto (Hospitalización relacionada con asma, intubación endotraqueal, o muerte)	34 (0.6%)	33 (0.6%)	27 (0.9%)	21 (0.7%)
Índice de Riesgo Salmeterol-PF/PF (95% IC)	1.029 (0.638-1.662) ^a		1.285 (0.726-2.272) ^b	
Muerte	0	0	0	0
Hospitalización relacionada con asma	34	33	27	21
Intubación endotraqueal	0	2	0	0

^a Si la estimación del IC 95 % superior resultante para el riesgo relativo fue menor de 2.0, entonces se concluyó la no inferioridad.

^b Si la estimación del IC 95 % superior resultante para el riesgo relativo fue menor de 2.675, entonces se concluyó la no inferioridad.

Para el objetivo secundario de eficacia, se observó en ambos estudios reducción del tiempo para la primera exacerbación del asma para salmeterol-PF en comparación con PF, sin embargo solamente en AUSTRI fue estadísticamente significativo:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-PF (n = 5,834)	PF Solo (n = 5,845)	Salmeterol-PF (n = 3,107)	FP Solo (n = 3,101)
Número de sujetos con una exacerbación de asma	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Índice de Riesgo Salmeterol-PF/PF (95% IC)	0.787 (0.698, 0.888)		0.859 (0.729, 1.012)	

Estudio de doce meses

Un estudio de doce meses, en gran escala (Cómo Obtener un Control Óptimo del Asma [Gaining Optimal Asthma Control, GOAL]) en 3416 pacientes asmáticos comparó la eficacia y seguridad de SERETIDE contra la monoterapia con el corticosteroide inhalado para lograr los niveles predefinidos de control del asma. El tratamiento se llevó a cabo en etapas escalonadas cada 12 semanas hasta que se lograba el ‘control total’^{##} o se llegaba a la máxima dosis del fármaco en estudio. El control debía mantenerse durante por lo menos 7 de las últimas 8 semanas de tratamiento. El estudio demostró que:

- 71% de los pacientes tratados con SERETIDE lograron un asma ‘bien controlada’[#] en comparación con 59% de los pacientes tratados solamente con el corticosteroide inhalado.
- 41% de los pacientes tratados con SERETIDE lograron el ‘control total’^{##} del asma en comparación con 28% de los pacientes tratados solamente con el corticosteroide inhalado.

Estos efectos se observaron antes con SERETIDE en comparación con el corticosteroide inhalado solo, y con una dosis más baja del corticosteroide inhalado.

El estudio GOAL también demostró que:

- La frecuencia de exacerbaciones con SERETIDE fue 29% más baja en comparación con la monoterapia con el corticosteroide inhalado.
- El logro de un asma “bien controlada” y “totalmente controlada” mejoró la Calidad de Vida (CDV). Después del tratamiento con SERETIDE, 61% de los pacientes reportaron deterioro mínimo o ningún deterioro de la CDV, medida

por medio de un cuestionario específico para determinar la calidad de vida en los pacientes con asma, en comparación con 8% en la evaluación basal.

#Asma bien controlada; 2 días o menos con síntomas de valor mayor a 1 (definiendo síntomas con valor de 1 como 'síntomas durante un corto periodo durante el día'), uso de agonistas beta₂ de corta acción (ABCDa) durante menos de o hasta 2 días, y menos de o hasta en 4 ocasiones/semana, 80% o más del valor predicho del volumen espiratorio máximo matutino, sin despertares nocturnos, sin exacerbaciones y sin efectos secundarios que obliguen a cambiar el tratamiento.

##Control total del asma; sin síntomas, sin uso de ABCDA, 80% o más del valor predicho del volumen espiratorio máximo matutino, sin despertares nocturnos, sin exacerbaciones y sin efectos secundarios que obliguen a cambiar el tratamiento. Otros dos estudios han mostrado mejorías de la función pulmonar, el porcentaje de días sin síntomas y la reducción del uso de la medicación de rescate, una dosis del corticosteroide inhalado 60% más baja con SERETIDE en comparación con la monoterapia con el corticosteroide inhalado, al mismo tiempo que se mantuvo el control de la inflamación subyacente de las vías aéreas, medida por biopsia bronquial y lavado broncoalveolar.

Otros estudios han demostrado que el tratamiento con SERETIDE mejora significativamente los síntomas del asma y la función pulmonar, y reduce el uso de la medicación de rescate en comparación con el tratamiento con los componentes individuales por sí solos y con el placebo. Los resultados del estudio GOAL demuestran que las mejorías observadas con SERETIDE en estos puntos finales se mantienen durante por lo menos 12 meses.

EPOC

Pacientes sintomáticos con EPOC sin restricciones para 10% de reversibilidad con un agonista beta₂-de corta acción:-

Estudios clínicos controlados con placebo, de 6 meses de duración, han demostrado que el uso regular de Seretide en dosis de 50/250 y 50/500 microgramos, mejoró en forma rápida y significativa la función pulmonar, redujo significativamente la disnea y el uso de medicación de rescate. También hubo mejoría significativa del estado de salud.

Pacientes con EPOC sintomáticos que demostraron menos de 10% de reversibilidad con un agonista beta₂-de corta acción:-

Estudios clínicos controlados con placebo, de 6 y 12 meses de duración, han demostrado que el uso regular de Seretide en dosis de 50/500 microgramos, mejoró en forma rápida y significativa la función pulmonar, redujo

significativamente la disnea y el uso de medicación de rescate. Durante un periodo de 12 meses, el riesgo de exacerbaciones de la EPOC y la necesidad de cursos adicionales de corticosteroides orales se redujeron significativamente. También hubo mejorías significativas del estado de salud.

Seretide de 50/500 microgramos fue eficaz en mejorar la función pulmonar, el estado de salud y reducir el riesgo de las exacerbaciones de la EPOC, tanto en fumadores como en exfumadores.

Estudio TORCH (TOwards a Revolution in COPD Health [Hacia una Revolución en la Salud de los Pacientes con EPOC]):

El estudio TORCH fue un estudio de 3 años de duración que se realizó para evaluar el efecto que ejerce el tratamiento con 50/500 microgramos de SERETIDE Accuhaler/Diskus dos veces al día, 50 microgramos de salmeterol en Accuhaler/Diskus dos veces al día, 500 microgramos de PF en Accuhaler/Diskus dos veces al día, o placebo, en la tasa de mortalidad por todas las causas, en pacientes que padecen EPOC. Aquellos pacientes que exhibieron una EPOC de grado moderado a severo, con un VEF₁ en la línea basal (antes de utilizar algún broncodilatador) <60% del valor normal predicho, fueron distribuidos aleatoriamente para recibir un tratamiento con medicamento doblemente ciego. Durante el estudio, se permitió que los pacientes recibieran un tratamiento ordinario de la EPOC, a excepción de otros corticoesteroides inhalados, broncodilatadores de acción prolongada y corticoesteroides sistémicos a largo plazo. En todos los pacientes se determinó el estado de supervivencia a los 3 años, independientemente del retiro de la medicación del estudio. El criterio principal de valoración fue la reducción en la tasa de mortalidad por todas las causas, a los 3 años de tratamiento con SERETIDE frente a placebo.

	Placebo N = 1524	Salmeterol 50 N = 1521	PF 500 N = 1534	SERETID E 50/500 N = 1533
Mortalidad por todas las causas a los 3 años de tratamiento				
Número de muertes (%)	231 (15.2%)	205 (13.5%)	246 (16.0%)	193 (12.6%)
Índice de Riesgo vs Placebo (ICs) valor p	N/A	0.879 (0.73, 1.06) 0.180	1.060 (0.89, 1.27) 0.525	0.825 (0.68, 1.00) 0.052 ¹

Índice de Riesgo de <i>SERETIDE</i> 50/500 vs componentes (ICs) valor p	N/A	0.932 (0.77, 1.13) 0.481	0.774 (0.64, 0.93) 0.007	N/A
-------------------------------------------------------------------------	-----	--------------------------------	--------------------------------	-----

1. Valor p ajustado en 2 análisis provisionales sobre la comparación principal de eficacia a partir de un análisis logarítmico-ordinal estratificado por estado de tabaquismo

Durante los 3 años de tratamiento, *SERETIDE* redujo el riesgo de muerte en cualquier momento en 17.5%, en comparación con el placebo (Índice de Riesgo de 0.825 (IC del 95%: 0.68, 1.00, $p=0.052$; todos ajustados en análisis provisionales). En el grupo tratado con salmeterol, hubo una reducción de 12% en el riesgo de muerte en cualquier momento, y por cualquier causa, durante los 3 años de tratamiento, en comparación con el grupo que recibió tratamiento con placebo ($p=0.180$), así como un aumento de 6% en el grupo tratado con PF en comparación con el placebo ($p=0.525$).

Un análisis complementario que hizo uso del modelo de Riesgos Proporcionales de Cox arrojó un índice de riesgo de 0.811 (IC del 95%: 0.670, 0.982, $p=0.031$) en la comparación de *SERETIDE* frente al placebo, lo cual representa una reducción de 19% en el riesgo de muerte en cualquier momento durante los 3 años de tratamiento. El modelo se ajustó a factores importantes (estado de tabaquismo, edad, género, región, VEF₁ basal e Índice de Masa Corporal). No hubo indicios de variaciones, ocasionadas por estos factores, en los efectos del tratamiento.

El porcentaje de pacientes que murieron durante los 3 años de tratamiento, debido a causas relacionadas con la EPOC, fue de 6.0% en el grupo tratado con placebo, 6.1% en el grupo tratado con salmeterol, 6.9% en el grupo tratado con PF y 4.7% en el grupo tratado con *SERETIDE*.

SERETIDE redujo la tasa de exacerbaciones de grado moderado a severo en 25% (IC del 95%: 19% a 31%; $p<0.001$), en comparación con el placebo. *SERETIDE* redujo la tasa de exacerbaciones en 12%, en comparación con el salmeterol (IC del 95%: 5% a 19%, $p=0.002$), y 9% en comparación con el PF (IC del 95%: 1% a 16%, $p=0.024$). El salmeterol y el PF redujeron significativamente las tasas de exacerbaciones en comparación con el placebo; es decir, en un 15% (IC del 95%: 7% a 22%; $p<0.001$) y

18% (IC del 95%: 11% a 24%; $p < 0.001$), respectivamente.

La Calidad de Vida Relacionada con la Salud, cuantificada a través del Cuestionario Respiratorio de St George (SGRQ, por sus siglas en inglés), experimentó una mejoría con todos los tratamientos activos, en comparación con el placebo. El promedio de la mejoría observada durante los tres años de tratamiento con *SERETIDE*, fue de -3.1 unidades en comparación con el placebo, (IC del 95%: -4.1 a -2.1; $p < 0.001$), de -2.2 unidades ($p < 0.001$) en comparación con el salmeterol y de -1.2 unidades ($p = 0.017$) en comparación con el PF.

Durante el periodo de tratamiento de 3 años de duración, los valores de VEF_1 fueron superiores en los sujetos tratados con *SERETIDE* que en los que recibieron placebo (diferencia promedio durante los 3 años de tratamiento de 92mL, IC del 95%: 75 a 108 mL; $p < 0.001$). Además, *SERETIDE* fue más eficaz que el salmeterol o el PF en mejorar los valores de VEF_1 (diferencia promedio de 50 mL, $p < 0.001$ en el grupo tratado con salmeterol y 44mL, $p < 0.001$ en el grupo tratado con PF).

La probabilidad estimada durante los 3 años de padecer neumonía notificada como un efecto adverso fue de 12.3% en el grupo tratado con placebo, 13.3% en el grupo tratado con salmeterol, 18.3% en el grupo tratado con PF y 19.6% en el grupo tratado con *SERETIDE* (Índice de riesgo en la comparación *SERETIDE* frente a placebo: 1.64, IC del 95%: 1.33 a 2.01, $p < 0.001$). No hubo aumento alguno en la tasa de muerte relacionada con neumonía; las muertes ocurridas durante el tratamiento que se adjudicaron como relacionadas principalmente con la neumonía fueron 7 en el grupo tratado con placebo, 9 en el grupo tratado con salmeterol, 13 en el grupo tratado con PF y 8 en el grupo tratado con *SERETIDE*. No hubo diferencias significativas en la probabilidad de ocurrencia de fracturas óseas (5.1% en el grupo que recibió placebo, 5.1% en el grupo que recibió salmeterol, 5.4% en el grupo que recibió PF y 6.3% en el grupo que recibió *SERETIDE*; Índice de riesgo en la comparación *SERETIDE* frente a placebo: 1.22, IC del 95%: 0.87 a 1.72, $p = 0.248$). La tasa de incidencia de efectos adversos de trastornos oculares, trastornos óseos y trastornos en el eje HHS fue baja y, además, no se observó diferencia alguna entre los tratamientos. En los grupos de tratamiento que

recibieron salmeterol, no hubo indicios de aumentos en la tasa de incidencia de efectos adversos cardiacos.

Medicación conteniendo propionato de fluticasona en asma durante el embarazo

Se llevó a cabo un estudio epidemiológico observacional retrospectivo con cohortes utilizando registros electrónicos de salud en el Reino Unido para evaluar el riesgo de MCMs después de la exposición durante el primer trimestre por FP inhalados solos y SERETIDE relacionado con CSI no conteniendo PF. En este estudio no se incluyó placebo como comparador.

Dentro del cohorte de asma de 5362 embarazos con exposición a CSI durante el primer trimestre, se identificaron 131 diagnosticados como MCMs; 1612 (30%) fueron expuestos a FP o SERETIDE de los cuales se identificaron 42 diagnosticados como MCMs. La proporción de probabilidad ajustada para diagnóstico de MCMs durante 1 año en mujeres con asma moderada fue 1.1 (95%IC: 0.5 – 2.3) para expuestos a PF vs no expuestos a CSI sin PF y 1.2 (95%IC: 0.7 – 2.0) para mujeres con asma de considerable a grave. No se identificó diferencia en el riesgo de MCMs después de exposición, durante el primer trimestre, a PF sola versus SERETIDE. El riesgo absoluto de MCM a través de los estratos de gravedad del asma varió de 2.0 a 2.9 por 100 embarazos expuestos a PF lo cual es comparable a los resultados de un estudio de 15,840 embarazos no expuestos a tratamiento de asma en la Base de Datos de Investigación en la Práctica General (2.8 eventos de MCM por 100 embarazos).

Mecanismo de acción:-

Seretide contiene salmeterol y propionato de fluticasona, los cuales tienen diferentes modos de acción. El salmeterol protege contra los síntomas, el propionato de fluticasona mejora la función pulmonar y evita las exacerbaciones de la enfermedad. *Seretide* puede ofrecer un régimen más conveniente para los pacientes bajo tratamiento con administración concurrente de un beta-agonista y un corticosteroide inhalado. A continuación se discuten los respectivos mecanismos de acción de ambos fármacos:

Salmeterol:-

El salmeterol es un agonista de los receptores adrenérgicos beta₂, selectivo, de acción prolongada

(12 horas), con una cadena lateral larga que se fija al sitio externo del receptor.

Estas propiedades farmacológicas del salmeterol ofrecen protección más eficaz contra la broncoconstricción inducida por la histamina y producen una duración más prolongada de la broncodilatación, de por lo menos 12 horas, que las dosis recomendadas de los agonistas beta₂ convencionales de corta acción.

Las pruebas *in vitro* han demostrado que el salmeterol es un inhibidor potente y de acción prolongada de la liberación, en el pulmón humano, de mediadores de los mastocitos tales como histamina, leucotrienos y prostaglandina D₂.

En el hombre, el salmeterol inhibe la respuesta de fase temprana y de fase tardía a los alérgenos inhalados; esta última con una persistencia de más de 30 horas después de una sola dosis cuando el efecto broncodilatador ya no es evidente. La administración de dosis únicas de salmeterol atenúa la hiperresponsividad bronquial. Estas propiedades indican que el salmeterol tiene actividad adicional no broncodilatadora, pero su significado clínico total todavía no está claro. Este mecanismo es diferente al efecto antiinflamatorio de los corticosteroides.

Propionato de fluticasona:-

El propionato de fluticasona administrado por inhalación en las dosis recomendadas tiene una potente acción antiinflamatoria glucocorticoidea en los pulmones, lo cual resulta en reducción de los síntomas y las exacerbaciones del asma, sin los efectos adversos observados cuando se administran corticosteroides en forma sistémica.

La producción diaria de las hormonas corticoadrenales generalmente permanece dentro de los límites normales durante el tratamiento crónico con el propionato de fluticasona inhalado, incluso con las dosis más altas recomendadas en niños y adultos. Después del cambio de otros esteroides inhalados al propionato de fluticasona, la producción diaria mejora gradualmente a pesar del uso intermitente en el pasado y en el presente de esteroides orales, lo cual demuestra el retorno de la función adrenal normal bajo el tratamiento con propionato de fluticasona inhalado. La reserva adrenal también permanece normal durante el tratamiento crónico, medida por medio de un incremento normal en una prueba de estimulación. Sin embargo, cualquier deterioro residual de la

reserva adrenal resultante del tratamiento previo, puede persistir durante un tiempo considerable y se debe tener presente

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 07 de 2017 SEMPB, numeral 3.4.17., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de Propiedades Farmacológicas**
- **Inserto versión GDS34/IP18 de fecha 19 de Mayo de 2016 allegado mediante radicados de respuesta a auto números 2017186685 2017186733**
- **Información para prescribir versión GDS34/IP18 de fecha 19 de Mayo de 2016 allegado mediante radicados de respuesta a auto números 2017186685 2017186733**

Nuevas precauciones y advertencias:

Seretide Inhalador no es para el alivio de los síntomas agudos, para el cual se requiere un broncodilatador de acción rápida y de corta duración (por ejemplo, salbutamol). Se les debe recomendar a los pacientes que siempre tengan a la mano su medicación de rescate.

El uso creciente de broncodilatadores de corta acción para aliviar los síntomas indica deterioro del control y los pacientes deben ser examinados por un médico.

El deterioro repentino y progresivo del control del asma representa un riesgo potencial para la vida y el paciente debe ser examinado por un médico. Se debería considerar el incremento de la terapia con corticosteroides. Además, donde la dosis actual de SERETIDE no haya proporcionado un control adecuado del asma, el paciente debe ser examinado por un médico.

El tratamiento con SERETIDE no debe ser interrumpido bruscamente en los pacientes con asma, debido al riesgo de exacerbación; el tratamiento debe ser disminuido en forma gradual bajo la supervisión de un médico. Para los pacientes con EPOC, la interrupción del tratamiento puede estar asociada con descompensación sintomática y debe ser supervisada por un médico.

En los estudios realizados en pacientes con EPOC que recibieron tratamiento con SERETIDE, se produjo un aumento en la tasa de notificaciones de neumonía. Los médicos deberán instituir una vigilancia continua para evitar el posible desarrollo de neumonía en pacientes que padezcan EPOC, ya que las características clínicas de la neumonía suelen coincidir con la exacerbación de la enfermedad.

Igual que con toda la medicación inhalada que contiene corticosteroides, SERETIDE debe administrarse con precaución a los pacientes con tuberculosis pulmonar activa o quiescente.

SERETIDE debe administrarse con precaución a los pacientes con tirotoxicosis.

En algunas ocasiones se pueden observar efectos cardiovasculares, como incrementos en la tensión arterial sistólica y frecuencia cardiaca, con todos los fármacos simpaticomiméticos, especialmente cuando se administran a dosis superiores a las terapéuticas. Por esta razón, SERETIDE debe administrarse con precaución a los pacientes con enfermedades cardiovasculares preexistentes.

Existe la posibilidad de que se produzca un decremento transitorio en las concentraciones séricas de potasio con todos los fármacos simpaticomiméticos que se administran a dosis terapéuticas más altas. Por lo tanto, SERETIDE debe administrarse con precaución a los pacientes que exhiben una predisposición a presentar bajas concentraciones séricas de potasio.

Con cualquier corticosteroide inhalado, especialmente en dosis altas prescritas durante periodos prolongados, pueden presentarse efectos sistémicos; con SERETIDE es mucho menos probable que se presenten estos efectos en comparación con los corticosteroides orales. Entre los posibles efectos sistémicos figuran el síndrome de Cushing, rasgos cushingoides, supresión adrenal, retardo del crecimiento en niños y adolescentes, decremento de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma.

Por lo tanto, para los pacientes con asma es importante que la dosis del corticosteroide inhalado sea ajustada a la dosis más baja con la que se mantenga un control eficaz.

La posibilidad del deterioro de la respuesta adrenal siempre debe tenerse presente en las situaciones de urgencia y electivas con probabilidad de producir estrés, y se debe considerar el tratamiento apropiado con corticosteroides.

Se recomienda monitorear regularmente la estatura de los niños que reciban tratamiento prolongado con un corticosteroide inhalado.

Debido a la posibilidad de deterioro de la respuesta adrenal, los pacientes que sean cambiados del tratamiento con esteroides orales al tratamiento con propionato de fluticasona inhalado deberían ser tratados con especial cuidado, y su función corticosuprarrenal debería ser monitoreada regularmente.

Después de la instauración del propionato de fluticasona inhalado, la discontinuación del tratamiento sistémico debe ser gradual y se les debe recomendar a los pacientes que lleven consigo una tarjeta de advertencia sobre esteroides que indique la posible necesidad de tratamiento adicional en periodos de estrés.

En muy raras ocasiones, han habido reportes de incrementos de las concentraciones sanguíneas de glucosa y esto debería ser considerado cuando se prescriba SERETIDE a pacientes con historia de diabetes mellitus.

Durante el uso postcomercialización, han habido reportes de interacciones fármaco fármaco clínicamente significativas en pacientes que recibían propionato de fluticasona y ritonavir, produciendo efectos sistémicos del corticosteroide tales como el síndrome de Cushing y supresión adrenal. Por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente sea más importante que el riesgo de los efectos secundarios sistémicos del corticosteroide.

La información proveniente de un estudio a gran escala realizado en Estados Unidos (SMART), el cual comparó la seguridad de Serevent (un componente de Seretide) o de placebo, cuando fueron administrados en forma adicional a la terapia regular del paciente, mostró un incremento significativo en el número de muertes relacionadas con el asma en el grupo de pacientes que se encontraban recibiendo terapia con Serevent. La información de este

estudio, sugiere que los pacientes afro-americanos bajo terapia con Serevent, podrían encontrarse bajo un riesgo mayor de desarrollar eventos respiratorios graves relacionados con el medicamento en comparación con los pacientes a los que se administró placebo. Se desconoce si este incremento se debió a factores farmacogenéticos o a otros factores. El estudio SMART no fue diseñado para determinar si el uso concurrente de corticoesteroides inhalados modifica el riesgo de experimentar muerte relacionada con el asma.

En un estudio sobre interacciones medicamentosas, se observó que el uso concomitante de ketoconazol sistémico incrementa el grado de exposición a Serevent. Esto podría ocasionar una prolongación en el intervalo QTc. Se debe tener cuidado al coadministrar potentes inhibidores de la isoenzima CYP3A4 (p.ej., ketoconazol) con Serevent.

Como ocurre con otras terapias inhaladas, puede ocurrir broncoespasmo paradójico con un aumento inmediato de las sibilancias después de la dosificación. Esto debe tratarse inmediatamente con la administración de un broncodilatador inhalado de efecto rápido y corto. Salmeterol-FP Accuhaler/Diskus o Inhalador debe discontinuarse inmediatamente, se debe evaluar al paciente e instituir una terapia alternativa si fuera necesario.

Se han reportado reacciones adversas del tratamiento farmacológico con agonistas beta-2, tales como temblor, palpitations subjetivas y cefalea, pero tienden a ser transitorias y a disminuir con la regularización de la terapia.

Salmeterol en monoterapia

Los Agonistas beta-2 de acción prolongada, como el salmeterol, deben ser prescritos con corticosteroides inhalados en el manejo del asma debido a que hay un mayor riesgo de muerte relacionada con asma con el uso de salmeterol en monoterapia.

Nuevas propiedades farmacológicas:

Farmacodinamia

Asma

Estudio Multicéntrico de Investigación de Salmeterol en Asma (SMART por sus siglas en inglés)

El Estudio Multicéntrico de Investigación de Salmeterol en Asma (SMART) fue un estudio de 28 semanas realizado en US que evaluó la seguridad de salmeterol comparado con placebo agregado a la terapia usual en sujetos adultos y adolescentes. Aunque no hubo diferencias significativas en el objetivo primario de número combinado de muertes por causa respiratorias y situaciones de riesgo de muerte por causa respiratoria, el estudio mostró un significativo aumento en las muertes relacionadas con asma en pacientes recibiendo salmeterol (13 muertes en 13,176 pacientes tratados con salmeterol versus 3 muertes en 13,179 pacientes con placebo). El estudio no fue diseñado para evaluar el impacto del uso concomitante de corticoesteroides inhalados.

Seguridad y eficacia de salmeterol-PF versus PF solo en asma

Se condujeron dos estudios multicéntricos de 26 semanas para comparar la seguridad y eficacia de salmeterol-PF versus PF solo, uno en sujetos adultos y adolescentes (estudio AUSTRI), y el otro en sujetos pediátricos de 4-11 años de edad (estudio VESTRI). En ambos estudios, los sujetos randomizados tuvieron asma moderada a grave persistente con historia de hospitalizaciones relacionadas con asma o exacerbación de asma durante año previo. El objetivo primario de cada estudio fue determinar si la adición de LABA a la terapia de ICS (salmeterol-PF) no es inferior a ICS (PF) solo en términos de riesgo de eventos de asma graves relacionados (hospitalización relacionada con asma, entubación endotraqueal, y muerte). Un objetivo de eficacia secundario de estos estudios fue evaluar si ICS/LABA (salmeterol-PF) fue superior a la terapia con ICS solo (PF) en términos de exacerbación grave de asma (definida como deterioro del asma requiriendo del uso de corticoesteroides sistémicos durante al menos 3 días o una hospitalización o una visita para atención en urgencias debido a que su asma requirió corticoesteroides sistémicos).

Un total de 11,679 y 6,208 sujetos fueron aleatorizados y recibieron tratamiento en los estudios AUSTRI y VESTRI, respectivamente. Para el objetivo primario de seguridad, se logró la no inferioridad en ambos estudios.

Eventos Graves Relacionados con Asma en los Estudios de 26 Semanas AUSTRI y VESTRI

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-PF (n = 5,834)	P Solo (n = 5,845)	Salmeterol-PF (n = 3,107)	PF Solo (n = 3,101)
Objetivo Compuesto (Hospitalización relacionada con asma, intubación endotraqueal, o muerte)	34 (0.6%)	33 (0.6%)	27 (0.9%)	21 (0.7%)
Índice de Riesgo Salmeterol-PF/PF (95% IC)	1.029 (0.638-1.662) ^a		1.285 (0.726-2.272) ^b	
Muerte	0	0	0	0
Hospitalización relacionada con asma	34	33	27	21
Intubación endotraqueal	0	2	0	0

^a Si la estimación del IC 95 % superior resultante para el riesgo relativo fue menor de 2.0, entonces se concluyó la no inferioridad.

^b Si la estimación del IC 95 % superior resultante para el riesgo relativo fue menor de 2.675, entonces se concluyó la no inferioridad.

Para el objetivo secundario de eficacia, se observó en ambos estudios reducción del tiempo para la primera exacerbación del asma para salmeterol-PF en comparación con PF, sin embargo solamente en AUSTRI fue estadísticamente significativo:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-PF (n = 5,834)	PF Solo (n = 5,845)	Salmeterol-PF (n = 3,107)	FP Solo (n = 3,101)
Número de sujetos con una exacerbación de asma	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Índice de Riesgo Salmeterol-PF/PF (95% IC)	0.787 (0.698, 0.888)		0.859 (0.729, 1.012)	

Estudio de doce meses

Un estudio de doce meses, en gran escala (Cómo Obtener un Control Óptimo del Asma [Gaining Optimal Asthma Control, GOAL]) en 3416 pacientes asmáticos comparó la eficacia y seguridad de SERETIDE contra la monoterapia con el corticosteroide inhalado para lograr los niveles predefinidos de control del asma. El tratamiento se llevó a cabo en etapas escalonadas cada 12 semanas hasta que se lograba el ‘control total’^{##} o se llegaba a la máxima dosis del fármaco en estudio. El control debía mantenerse durante por lo menos 7 de las últimas 8 semanas de tratamiento. El estudio demostró que:

- 71% de los pacientes tratados con SERETIDE lograron un asma ‘bien controlada’[#] en comparación con 59% de los pacientes tratados solamente con el corticosteroide inhalado.
- 41% de los pacientes tratados con SERETIDE lograron el ‘control total’^{##} del asma en comparación con 28% de los pacientes tratados solamente con el corticosteroide inhalado.

Estos efectos se observaron antes con SERETIDE en comparación con el corticosteroide inhalado solo, y con una dosis más baja del corticosteroide inhalado.

El estudio GOAL también demostró que:

- La frecuencia de exacerbaciones con SERETIDE fue 29% más baja en comparación con la monoterapia con el corticosteroide inhalado.
- El logro de un asma “bien controlada” y “totalmente controlada” mejoró la Calidad de Vida (CDV). Después del tratamiento con SERETIDE, 61% de los pacientes reportaron deterioro mínimo o ningún deterioro de la CDV, medida por medio de un cuestionario específico para determinar la calidad de vida en los pacientes con asma, en comparación con 8% en la evaluación basal.

#Asma bien controlada; 2 días o menos con síntomas de valor mayor a 1 (definiendo síntomas con valor de 1 como ‘síntomas durante un corto periodo durante el día’), uso de agonistas beta₂ de corta acción (ABCDa) durante menos de o hasta 2 días, y menos de o hasta en 4 ocasiones/semana, 80% o más del valor predicho del volumen espiratorio máximo matutino, sin despertares nocturnos, sin exacerbaciones y sin efectos secundarios que obliguen a cambiar el tratamiento.

##Control total del asma; sin síntomas, sin uso de ABCDA, 80% o más del valor predicho del volumen espiratorio máximo matutino, sin despertares nocturnos, sin exacerbaciones y sin efectos secundarios que obliguen a cambiar el tratamiento.

Otros dos estudios han mostrado mejorías de la función pulmonar, el porcentaje de días sin síntomas y la reducción del uso de la medicación de rescate, una dosis del corticosteroide inhalado 60% más baja con SERETIDE en comparación con la monoterapia con el corticosteroide inhalado, al mismo tiempo que se mantuvo el control de la inflamación subyacente de las vías aéreas, medida por biopsia bronquial y lavado broncoalveolar.

Otros estudios han demostrado que el tratamiento con SERETIDE mejora significativamente los síntomas del asma y la función pulmonar, y reduce el uso de la medicación de rescate en comparación con el tratamiento con los componentes individuales por sí solos y con el placebo. Los resultados del estudio GOAL demuestran que las mejorías observadas con SERETIDE en estos puntos finales se mantienen durante por lo menos 12 meses.

EPOC

Pacientes sintomáticos con EPOC sin restricciones para 10% de reversibilidad con un agonista beta₂-de corta acción:-

Estudios clínicos controlados con placebo, de 6 meses de duración, han demostrado que el uso regular de Seretide en dosis de 50/250 y 50/500 microgramos, mejoró en forma rápida y significativa la función pulmonar, redujo significativamente la disnea y el uso de medicación de rescate. También hubo mejoría significativa del estado de salud.

Pacientes con EPOC sintomáticos que demostraron menos de 10% de reversibilidad con un agonista beta₂-de corta acción:-

Estudios clínicos controlados con placebo, de 6 y 12 meses de duración, han demostrado que el uso regular de Seretide en dosis de 50/500 microgramos, mejoró en forma rápida y significativa la función pulmonar, redujo significativamente la disnea y el uso de medicación de rescate. Durante un

periodo de 12 meses, el riesgo de exacerbaciones de la EPOC y la necesidad de cursos adicionales de corticosteroides orales se redujeron significativamente. También hubo mejorías significativas del estado de salud.

Seretide de 50/500 microgramos fue eficaz en mejorar la función pulmonar, el estado de salud y reducir el riesgo de las exacerbaciones de la EPOC, tanto en fumadores como en exfumadores.

Estudio TORCH (TOWards a Revolution in COPD Health [Hacia una Revolución en la Salud de los Pacientes con EPOC]):

El estudio TORCH fue un estudio de 3 años de duración que se realizó para evaluar el efecto que ejerce el tratamiento con 50/500 microgramos de SERETIDE Accuhaler/Diskus dos veces al día, 50 microgramos de salmeterol en Accuhaler/Diskus dos veces al día, 500 microgramos de PF en Accuhaler/Diskus dos veces al día, o placebo, en la tasa de mortalidad por todas las causas, en pacientes que padecen EPOC. Aquellos pacientes que exhibieron una EPOC de grado moderado a severo, con un VEF₁ en la línea basal (antes de utilizar algún broncodilatador) <60% del valor normal predicho, fueron distribuidos aleatoriamente para recibir un tratamiento con medicamento doblemente ciego. Durante el estudio, se permitió que los pacientes recibieran un tratamiento ordinario de la EPOC, a excepción de otros corticoesteroides inhalados, broncodilatadores de acción prolongada y corticoesteroides sistémicos a largo plazo. En todos los pacientes se determinó el estado de supervivencia a los 3 años, independientemente del retiro de la medicación del estudio. El criterio principal de valoración fue la reducción en la tasa de mortalidad por todas las causas, a los 3 años de tratamiento con SERETIDE frente a placebo.

	Placebo N = 1524	Salmetero 150 N = 1521	PF 500 N = 1534	SERETID E 50/500 N = 1533
Mortalidad por todas las causas a los 3 años de tratamiento				
Número de muertes (%)	231 (15.2%)	205 (13.5%)	246 (16.0%)	193 (12.6%)
Índice de Riesgo vs Placebo (ICs) valor p	N/A	0.879 (0.73, 1.06) 0.180	1.060 (0.89, 1.27) 0.525	0.825 (0.68, 1.00) 0.052 ¹

Índice de Riesgo de SERETIDE 50/500 vs componentes (ICs) valor p	N/A	0.932 (0.77, 1.13) 0.481	0.774 (0.64, 0.93) 0.007	N/A
-------------------------------------------------------------------------	-----	--------------------------------	--------------------------------	-----

1. Valor p ajustado en 2 análisis provisionales sobre la comparación principal de eficacia a partir de un análisis logarítmico-ordinal estratificado por estado de tabaquismo

Durante los 3 años de tratamiento, **SERETIDE** redujo el riesgo de muerte en cualquier momento en 17.5%, en comparación con el placebo (Índice de Riesgo de 0.825 (IC del 95%: 0.68, 1.00, p=0.052; todos ajustados en análisis provisionales). En el grupo tratado con salmeterol, hubo una reducción de 12% en el riesgo de muerte en cualquier momento, y por cualquier causa, durante los 3 años de tratamiento, en comparación con el grupo que recibió tratamiento con placebo (p=0.180), así como un aumento de 6% en el grupo tratado con PF en comparación con el placebo (p=0.525).

Un análisis complementario que hizo uso del modelo de Riesgos Proporcionales de Cox arrojó un índice de riesgo de 0.811 (IC del 95%: 0.670, 0.982, p=0.031) en la comparación de **SERETIDE** frente al placebo, lo cual representa una reducción de 19% en el riesgo de muerte en cualquier momento durante los 3 años de tratamiento. El modelo se ajustó a factores importantes (estado de tabaquismo, edad, género, región, VEF₁ basal e Índice de Masa Corporal). No hubo indicios de variaciones, ocasionadas por estos factores, en los efectos del tratamiento.

El porcentaje de pacientes que murieron durante los 3 años de tratamiento, debido a causas relacionadas con la EPOC, fue de 6.0% en el grupo tratado con placebo, 6.1% en el grupo tratado con salmeterol, 6.9% en el grupo tratado con PF y 4.7% en el grupo tratado con **SERETIDE**.

SERETIDE redujo la tasa de exacerbaciones de grado moderado a severo en 25% (IC del 95%: 19% a 31%; p<0.001), en comparación con el placebo.

SERETIDE redujo la tasa de exacerbaciones en 12%, en comparación con el salmeterol (IC del 95%: 5% a 19%, p=0.002), y 9% en comparación con el PF (IC del 95%: 1% a 16%, p=0.024). El salmeterol y el PF redujeron significativamente las tasas de exacerbaciones en comparación con el

placebo; es decir, en un 15% (IC del 95%: 7% a 22%; $p < 0.001$) y 18% (IC del 95%: 11% a 24%; $p < 0.001$), respectivamente.

La Calidad de Vida Relacionada con la Salud, cuantificada a través del Cuestionario Respiratorio de St George (SGRQ, por sus siglas en inglés), experimentó una mejoría con todos los tratamientos activos, en comparación con el placebo. El promedio de la mejoría observada durante los tres años de tratamiento con *SERETIDE*, fue de -3.1 unidades en comparación con el placebo, (IC del 95%: -4.1 a -2.1; $p < 0.001$), de -2.2 unidades ($p < 0.001$) en comparación con el salmeterol y de -1.2 unidades ($p = 0.017$) en comparación con el PF.

Durante el periodo de tratamiento de 3 años de duración, los valores de VEF_1 fueron superiores en los sujetos tratados con *SERETIDE* que en los que recibieron placebo (diferencia promedio durante los 3 años de tratamiento de 92mL, IC del 95%: 75 a 108 mL; $p < 0.001$). Además, *SERETIDE* fue más eficaz que el salmeterol o el PF en mejorar los valores de VEF_1 (diferencia promedio de 50 mL, $p < 0.001$ en el grupo tratado con salmeterol y 44mL, $p < 0.001$ en el grupo tratado con PF).

La probabilidad estimada durante los 3 años de padecer neumonía notificada como un efecto adverso fue de 12.3% en el grupo tratado con placebo, 13.3% en el grupo tratado con salmeterol, 18.3% en el grupo tratado con PF y 19.6% en el grupo tratado con *SERETIDE* (Índice de riesgo en la comparación *SERETIDE* frente a placebo: 1.64, IC del 95%: 1.33 a 2.01, $p < 0.001$). No hubo aumento alguno en la tasa de muerte relacionada con neumonía; las muertes ocurridas durante el tratamiento que se adjudicaron como relacionadas principalmente con la neumonía fueron 7 en el grupo tratado con placebo, 9 en el grupo tratado con salmeterol, 13 en el grupo tratado con PF y 8 en el grupo tratado con *SERETIDE*. No hubo diferencias significativas en la probabilidad de ocurrencia de fracturas óseas (5.1% en el grupo que recibió placebo, 5.1% en el grupo que recibió salmeterol, 5.4% en el grupo que recibió PF y 6.3% en el grupo que recibió *SERETIDE*; Índice de riesgo en la comparación *SERETIDE* frente a placebo: 1.22, IC del 95%: 0.87 a 1.72, $p = 0.248$). La tasa de incidencia de efectos adversos de

trastornos oculares, trastornos óseos y trastornos en el eje HHS fue baja y, además, no se observó diferencia alguna entre los tratamientos. En los grupos de tratamiento que recibieron salmeterol, no hubo indicios de aumentos en la tasa de incidencia de efectos adversos cardiacos.

Medicación conteniendo propionato de fluticasona en asma durante el embarazo

Se llevó a cabo un estudio epidemiológico observacional retrospectivo con cohortes utilizando registros electrónicos de salud en el Reino Unido para evaluar el riesgo de MCMs después de la exposición durante el primer trimestre por FP inhalados solos y SERETIDE relacionado con CSI no conteniendo PF. En este estudio no se incluyó placebo como comparador.

Dentro del cohorte de asma de 5362 embarazos con exposición a CSI durante el primer trimestre, se identificaron 131 diagnosticados como MCMs; 1612 (30%) fueron expuestos a FP o SERETIDE de los cuales se identificaron 42 diagnosticados como MCMs. La proporción de probabilidad ajustada para diagnóstico de MCMs durante 1 año en mujeres con asma moderada fue 1.1 (95%IC: 0.5 – 2.3) para expuestos a PF vs no expuestos a CSI sin PF y 1.2 (95%IC: 0.7 – 2.0) para mujeres con asma de considerable a grave. No se identificó diferencia en el riesgo de MCMs después de exposición, durante el primer trimestre, a PF sola versus SERETIDE. El riesgo absoluto de MCM a través de los estratos de gravedad del asma varió de 2.0 a 2.9 por 100 embarazos expuestos a PF lo cual es comparable a los resultados de un estudio de 15,840 embarazos no expuestos a tratamiento de asma en la Base de Datos de Investigación en la Práctica General (2.8 eventos de MCM por 100 embarazos).

Mecanismo de acción:-

Seretide contiene salmeterol y propionato de fluticasona, los cuales tienen diferentes modos de acción. El salmeterol protege contra los síntomas, el propionato de fluticasona mejora la función pulmonar y evita las exacerbaciones de la enfermedad. *Seretide* puede ofrecer un régimen más conveniente para los pacientes bajo tratamiento con administración concurrente de un beta-agonista y un corticosteroide inhalado. A

continuación se discuten los respectivos mecanismos de acción de ambos fármacos:

Salmeterol:-

El salmeterol es un agonista de los receptores adrenérgicos beta₂, selectivo, de acción prolongada (12 horas), con una cadena lateral larga que se fija al sitio externo del receptor.

Estas propiedades farmacológicas del salmeterol ofrecen protección más eficaz contra la broncoconstricción inducida por la histamina y producen una duración más prolongada de la broncodilatación, de por lo menos 12 horas, que las dosis recomendadas de los agonistas beta₂ convencionales de corta acción.

Las pruebas *in vitro* han demostrado que el salmeterol es un inhibidor potente y de acción prolongada de la liberación, en el pulmón humano, de mediadores de los mastocitos tales como histamina, leucotrienos y prostaglandina D₂.

En el hombre, el salmeterol inhibe la respuesta de fase temprana y de fase tardía a los alérgenos inhalados; esta última con una persistencia de más de 30 horas después de una sola dosis cuando el efecto broncodilatador ya no es evidente. La administración de dosis únicas de salmeterol atenúa la hiperresponsividad bronquial. Estas propiedades indican que el salmeterol tiene actividad adicional no broncodilatadora, pero su significado clínico total todavía no está claro. Este mecanismo es diferente al efecto antiinflamatorio de los corticosteroides.

Propionato de fluticasona:-

El propionato de fluticasona administrado por inhalación en las dosis recomendadas tiene una potente acción antiinflamatoria glucocorticoidea en los pulmones, lo cual resulta en reducción de los síntomas y las exacerbaciones del asma, sin los efectos adversos observados cuando se administran corticosteroides en forma sistémica.

La producción diaria de las hormonas corticoadrenales generalmente permanece dentro de los límites normales durante el tratamiento crónico con el propionato de fluticasona inhalado, incluso con las dosis más altas recomendadas en niños y adultos. Después del cambio de otros esteroides inhalados al propionato de fluticasona, la producción diaria mejora gradualmente a pesar del uso intermitente

en el pasado y en el presente de esteroides orales, lo cual demuestra el retorno de la función adrenal normal bajo el tratamiento con propionato de fluticasona inhalado. La reserva adrenal también permanece normal durante el tratamiento crónico, medida por medio de un incremento normal en una prueba de estimulación. Sin embargo, cualquier deterioro residual de la reserva adrenal resultante del tratamiento previo, puede persistir durante un tiempo considerable y se debe tener presente

3.3.4. GYNECONAZOL

Radicado : 20181006975
Fecha : 16/01/2018
Interesado : Exeltis SAS

La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de Junio de 2018 al interesado Exeltis SAS con el fin de escuchar los argumentos en razón del Producto Gyneconazol (Acta No. 04 de 2017 SEM Segunda Parte, numeral 3.1.4.1.)

3.3.5. FOOT CARE PATCH / PARCHE PARA EL CUIDADO DEL PIE

Radicado : 20183004203
Fecha : 15/05/2018
Interesado : Dirección de Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la conceptuar si el producto parche para el cuidado del pie es considerado medicamento, para lo cual se relaciona la siguiente información:

Indicaciones:

Parche para el cuidado del pie que proporciona un efecto hidratante y funciona como barrera física para proteger contra las infecciones de la piel del pie en pacientes diabéticos.

Este parche exfolia la piel seca y muerta de los talones. Después de la exfoliación. El parche también ayuda a promover la curación de la piel lesionada e irritada ya que tiene efectos humectantes y suavizantes.

Exfolia la piel seca y muerta de la planta y el talón del pie en pacientes diabéticos.

Ayuda a promover el proceso de curación gracias a los ingredientes naturales hidratantes y antibacterianos.

Modo de uso:

1. Limpie y seque el talón o la planta del pie
2. Corte para abrir la bolsa y sacar el parche
3. Despegue la película transparente del parche
4. Aplique el lado adhesivo del parche en el área afectada
5. Retire el parche después de aplicarlo durante 6-8 horas.
6. Cada parche está diseñado para un solo uso

Se recomienda usar un parche por la noche al acostarse (diariamente) y la cantidad de parches puede aumentar según los síntomas del paciente.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que dadas las características, composición, indicaciones y usos del producto debe ser clasificado como medicamento.

3.3.6. ALMOHADILLA IMPREGNADA CON ALCOHOL ISOPROPÍLICO

Radicado : 20181093995

Fecha : 05/15/2018

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aclarar si la condición de venta del producto almohadilla impregnada con alcohol isopropílico usado para la limpieza de la piel usado para la limpieza de la piel antes de una punción es un medicamento, toda vez que la Sala especializada de dispositivos médicos y otras tecnologías concepto en el acta 10 de 2017:

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que dadas las

características, acción, composición, indicaciones y usos del producto es un medicamento.

3.3.7. ZOPLICONA TABLETAS RECUBIERTAS 7.5MH

Radicado : 20183002507

Fecha : 20/03/2018

Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora denuncia hecha con respecto a la condición de venta del producto de la referencia.

Por lo tanto solicita que se adelante la evaluación actualizada de las contraindicaciones y advertencias y/o recomendaciones de uso que deban adicionarse para el activo mencionado y del producto de la referencia, en aras de prevenir posibles problemas de salud como el relacionado por el denunciante.

Adicionalmente, revisar si es pertinente emitir una alerta sanitaria.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.3.8. PROXIGEL® GEL

Radicado : 20181006285

Expediente : 35873

Fecha : 15/01/2018

Interesado : Colmed Ltda.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de la información relacionada en la renovación del registro sanitario ya que las indicaciones y contraindicaciones no se encuentran en actas de la Comisión Revisora:

Indicaciones:

Tratamiento sintomático del dolor secundario a traumatismos leves y moderados.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al piroxicam. Puede presentarse sensibilidad cruzada con otros antiinflamatorios no esteroideos; por tanto no debe administrarse a pacientes en quienes estos fármacos inducen síntomas de asma, rinitis, angioedema o urticaria.

Advertencia:

Si no se observa respuesta satisfactoria en una semana consultar a su médico. No se han establecido la seguridad del producto durante el embarazo y lactancia. Si se presenta irritación local se deberá discontinuar. No aplicar en los ojos, mucosas o lesiones abiertas de piel o cuando existen otras lesiones de piel que afectan el área de aplicación ni en niños menores de 12 años.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.3.9. VITAC POPS MK 500 MG

Expediente : 20109832
Radicado : 2016068228
Fecha : 20/11/2017
Interesado : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada sobre con 4g de polvo contienen ácido ascórbico (vitamina c) 500 mg.

Forma farmacéutica: Polvo oral.

Indicaciones: Deficiencia de vitamina c.

Contraindicaciones precauciones y advertencias:

Contraindicaciones: hipersensibilidad a sus componentes. Adminístrese con precaución en pacientes con oxaluria. Por contener aspartame está contraindicado en pacientes con fenilcetonuria.

Precauciones: pacientes con diabetes, pacientes que cursen con una terapia anticoagulante, o pacientes que tengan cálculos recurrentes, deben abstenerse de consumir dosis altas del producto durante periodos prolongados de tiempo.

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:

1. aclarar la norma farmacológica del producto de la referencia.
2. aclarar la forma farmacéutica del producto.
3. indicar la condición de venta del producto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el producto de la referencia se encuentra dentro de la Norma Farmacológica 21.4.2.1.N10 con forma farmacéutica polvo para reconstituir a solución oral y con condición de venta sin fórmula médica.

3.3.10. PASCORBIN® 7.5G/50 mL

Expediente : 20011399
Radicado : 2015098596
Fecha : 14/12/2017
Interesado : Euroetika Ltda

Composición: Cada vial contiene 7.g de Acido ascorbico

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Estados carenciales clínicos de vitamina c.

Contraindicaciones: no debe administrarse en caso de urodialisis por oxalato, enfermedades de almacenamiento de hierro (talasemia, hemocromatosis, anemia sideroblasta). Para diabéticos: después de la administración parental de ácido ascórbico se perjudica la reacción de demostración de glucosa en la sangre. Se aconseja no exceder la dosis indicada durante el embarazo y la lactancia.

Solicitud: El titular en el recurso presenta argumentos y solicita se revise la evidencia que existe sobre el uso de la vitamina c en altas dosis, específicamente relacionada con su producto (88 folios), motivo por el cual se solicita su revisión y que de mantenerse su concepto del acta no. 18 de 2017 segundo parte numeral 3.7.1, se procederá a confirmar la cancelación.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 18 de 2017 Segunda Parte SEMPB, numeral 3.7.1., dado que no allego información que soporte su producto en la indicación propuesta.

3.3.11. L CARNITINA Solución Oral 100 mg/1mL

Fecha: 22/06/2018
Interesado: Liminal Therapeutics

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la solicitud de exclusión del listado de Medicamentos Vitales No Disponibles del medicamento L-CARNITINA, solución oral 100 mg/ mL (10%) ya que disponen de Registro sanitario recientemente y tienen disponible el producto en el mercado

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora consolida y revisa la solicitud con sus soportes y la información disponible sobre las causas que determinaron el ingreso del medicamento al listado de vitales no disponibles identificando:

Expediente:	20105435
Registro Sanitario:	INVIMA 2017M-0017677
Nombre producto:	Lecarnin
Principio activo:	L carnitina
Concentración:	100 mg/mL (10%)
Forma Farmacéutica:	Solución Oral
Normas farmacológicas	8.2.7.0.N10
Acta 23 de 2010	Numeral 3.9.38 la sala recomendó ingreso al LMVND
Acta 11 de 2013	Numeral 3.9.1.2 precisa la concentración y forma farmacéutica: L Carnitina, solución oral, 100 mg/mL
Indicación	Manejo de deficiencias sistémicas demostrada de Carnitina
Disponibilidad	Confirmada por titular

La Sala Especializada de Medicamentos confirma que se ha descartado el desabastecimiento y se reúnen las condiciones para garantizar accesibilidad al uso del medicamento, luego procede la exclusión de la L Carnitina, solución oral, 100 mg/mL (10%) del Listado de Medicamentos vitales no disponibles. Se recuerda la obligatoriedad del reporte de información por no comercialización artículo 8 decreto 843 de 2016 para la que se han establecido los lineamientos que figuran en el siguiente enlace <https://www.invima.gov.co/lineamientos-para-la-radicaci%C3%B3n-de-agotamiento,-no-comercializaci%C3%B3n-y-cancelaci%C3%B3n-de-registros-sanitarios-de-acuerdo-al-decreto-843-de-2016.html> y de la notificación de las sospechas de reacciones adversas asociadas al uso de la L Carnitina, solución oral, 100 mg/mL (10%) al programa nacional de farmacovigilancia.

3.4 ACLARACIONES

3.4.1. GLUCOVANCE® 500mg/2,5mg GLUCOVANCE® 500mg/5mg

Expedientes : 19924741/ 19926266

Radicado : 20181127586 y 20181127590

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa los conceptos emitidos en Acta No. 29 de 2001 SEMPB, numeral 2.4.9., y Acta No. 05 de 2002 SEMPB, numeral 2.6.10., en el sentido de indicar que la forma farmacéutica corresponde a tableta recubierta y se encuentran incluidos en la norma farmacológica 8.2.3.0.N20

Siendo las 16:00 del día 19 de Junio de 2018, se da por terminada la sesión ordinaria.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEM

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEM

FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos
Presidente SEM