



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 04

SESIÓN ORDINARIA – PRESENCIAL

06 DE FEBRERO DE 2013

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
- 3.1. EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS
 - 3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN
 - 3.1.5. NUEVA FORMA FARMACÉUTICA
 - 3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN

DESARROLLO ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM

Siendo las 8:00 horas se da inicio a la sesión ordinaria de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, en la Sala de Juntas del INVIMA, previa verificación del quórum:

Dr. Jorge Olarte Caro
Dr. Jesualdo Fuentes González
Dra. Olga Clemencia Buriticá Arboleda
Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Camilo Arturo Ramírez Jiménez - Secretario Ejecutivo SEMPB

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

No aplica

3. TEMAS A TRATAR

3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1. COMPLERA®

Expediente : 20054501
Radicado : 2012122315
Fecha : 2012/10/12
Interesado : Stendhal Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene emtricitabina 200 mg, rilpivirina 25 mg, tenofovir disoproxil fumarato 300 mg.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Indicaciones: El uso de Complera (emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato) está indicado como régimen completo para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en adultos sin tratamiento antirretroviral previo.

Contraindicaciones: Complera no debe coadministrarse con los fármacos mencionados a continuación, dado que pueden producirse disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina a causa de la inducción de las enzimas CYP3A o el aumento del pH gástrico, lo que puede ocasionar pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a Complera o a la clase de ANNTR.

- Los anticonvulsivos carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína;
- Los antimicobacterianos rifabutina, rifampicina, rifapentina;
- Los inhibidores de la bomba de protones, como esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol;
- El glucocorticoide dexametasona sistémica (más de una dosis única);
- La hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Precauciones y advertencias: Acidosis láctica/hepatomegalia grave con esteatosis; Pacientes coinfectados por el VIH-1 y el VHB; Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal; Interacciones medicamentosas;

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Trastornos depresivos; Disminuciones en la densidad mineral ósea; Coadministración con otros productos; Redistribución de las grasas; Síndrome de reconstitución inmunitaria.

Dosificación y grupo etario: Adultos: La dosis recomendada de Complera consiste en un comprimido administrado por vía oral una vez por día con alimentos.

No se recomienda el uso de Complera en pacientes menores de 18 años.

Vía de administración: Oral.

Interacciones: Complera es un régimen completo para el tratamiento de la infección por el VIH-1; por lo tanto, Complera no debe administrarse con otros medicamentos antirretrovirales.

Las interacciones medicamentosas clínicamente relevantes que se producen con Complera:

Fármacos que inducen o inhiben las enzimas CYP3A;

Fármacos que aumentan el pH gástrico;

Fármacos que afectan la función renal

Fármacos que prolongan el intervalo QT

Interacciones medicamentosas establecidas y otras interacciones posiblemente significativas

Tabla 4.

Interacciones medicamentosas establecidas y otras interacciones posiblemente significativas^a: Puede recomendarse la modificación de la dosis o del régimen en función de los estudios de interacciones medicamentosas o la interacción prevista

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Clase del fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto en la concentración ^b	Comentario clínico
Antiácidos: antiácidos (p. ej., aluminio, hidróxido de magnesio o carbonato de calcio)	↔ rilpivirina (antiácidos administrados al menos 2 horas antes o al menos 4 horas después de la rilpivirina) ↓ rilpivirina (ingesta concomitante)	La combinación de Complera y antiácidos debe utilizarse con precaución, dado que la coadministración puede ocasionar disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (aumento del pH gástrico). Los antiácidos deben administrarse únicamente al menos 2 horas antes o al menos 4 horas después de Complera.
Antimicóticos azoles: fluconazol itraconazol ketoconazol posaconazol voriconazol	↑ rilpivirina ^{c,d} ↓ ketoconazol ^{c,d}	El uso concomitante de Complera con antimicóticos azoles puede ocasionar un aumento en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de las enzimas CYP3A). No se requiere un ajuste de la dosis cuando se coadministra Complera con antimicóticos azoles. Cuando se coadministran antimicóticos azoles con Complera, debe realizarse un monitoreo clínico para detectar infecciones micóticas intercurrentes.
Antagonistas de los receptores H ₂ : cimetidina famotidina nizatidina ranitidina	↔ rilpivirina ^{c,d} (famotidina administrada 12 horas antes de la rilpivirina o 4 horas después de la rilpivirina) ↓ rilpivirina ^{c,d} (famotidina administrada 2 horas antes de la rilpivirina)	La combinación de Complera y antagonistas de los receptores H ₂ debe utilizarse con precaución dado que la coadministración puede ocasionar disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (aumento del pH gástrico). Los antagonistas de los receptores H ₂ deben administrarse únicamente al menos 12 horas antes o al menos 4 horas después de COMPLERA.
Antibióticos macrólidos: claritromicina eritromicina troleandomicina	↑ rilpivirina ↔ claritromicina ↔ eritromicina ↔ troleandomicina	El uso concomitante de Complera con claritromicina, eritromicina y troleandomicina puede ocasionar un aumento en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de las enzimas CYP3A). Siempre que sea posible, deben considerarse otras alternativas, como la azitromicina.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Clase del fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto en la concentración ^b	Comentario clínico
Analgésicos narcóticos: metadona	↓ R(-) metadona ^c ↓ S(+) metadona ^c ↔ rilpivirina ^c ↔ metadona ^c (cuando se usa con tenofovir)	No se requieren ajustes de la dosis al iniciar la coadministración de metadona con Complera. Sin embargo, se recomienda realizar un monitoreo clínico, dado que es posible que sea necesario ajustar el tratamiento de mantenimiento con metadona en algunos pacientes.

- Esta tabla no incluye todas las interacciones.
- Aumento = ↑; disminución = ↓; sin efecto = ↔
- La interacción se evaluó en un estudio clínico. Todas las demás interacciones medicamentosas mostradas son previstas.
- Este estudio de interacciones se ha realizado con una dosis más alta que la dosis recomendada de rilpivirina. Las recomendaciones posológicas se aplican a la dosis recomendada de rilpivirina, que consiste en 25 mg una vez por día.

Fármacos sin interacciones observadas ni previstas con Complera.

Efectos Adversos: Reacciones adversas observadas en ensayos clínicos.

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

Reacciones farmacológicas adversas emergentes del tratamiento que se observaron en los estudios C209 y C215: La evaluación de seguridad de la rilpivirina, utilizada en combinación con otros fármacos antirretrovirales, se basa en los datos combinados obtenidos de 1368 pacientes en los ensayos de fase 3 TMC278-C209 (ECHO) y TMC278-C215 (THRIVE) realizados en pacientes adultos infectados por el VIH-1 sin tratamiento antirretroviral previo. Un total de 686 pacientes recibieron rilpivirina en combinación con otros fármacos antirretrovirales como régimen de fondo; la mayoría (N=550) recibió emtricitabina + tenofovir DF como régimen de fondo. La cantidad de sujetos aleatorizados al grupo de control con efavirenz fue de 682; 546 de ellos recibieron emtricitabina + tenofovir DF como régimen de fondo. La mediana de la duración de la exposición para los sujetos de cualquiera de los dos grupos de tratamiento fue de 56 semanas.

En la Tabla 1, se muestran las reacciones farmacológicas adversas (RFA) observadas en pacientes que recibieron rilpivirina o efavirenz más emtricitabina

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

+ tenofovir DF como régimen de fondo. Las reacciones farmacológicas adversas observadas en este subconjunto de pacientes concordaron, en general, con las reacciones observadas en la población general de pacientes que participaron en estos estudios.

La proporción de sujetos que suspendieron el tratamiento con rilpivirina o efavirenz + emtricitabina/tenofovir DF debido a una RFA, independientemente de la gravedad, fue del 2% y del 5%, respectivamente. Las RFA más frecuentes que provocaron la suspensión del tratamiento consistieron en trastornos psiquiátricos: 8 (1,5%) sujetos del grupo de rilpivirina + emtricitabina/tenofovir DF y 12 (2,2%) sujetos del grupo de efavirenz emtricitabina/tenofovir DF. Se produjeron eventos de erupción cutánea que provocaron la suspensión del tratamiento en 1 (0,2%) sujeto del grupo de rilpivirina + emtricitabina/tenofovir DF y en 10 (1,8%) sujetos del grupo de efavirenz +emtricitabina/tenofovir DF.

Reacciones farmacológicas adversas frecuentes

En la Tabla 1, se muestran las RFA clínicas a la rilpivirina o al efavirenz de intensidad al menos moderada (grado ≥ 2) que se informaron en al menos el 2% de los sujetos adultos.

Tabla 1.

Reacciones farmacológicas adversas emergentes del tratamiento seleccionadas^a (grados 2-4) que se informaron en $\geq 2\%$ de los sujetos que recibieron rilpivirina o efavirenz en combinación con emtricitabina/tenofovir DF en los estudios C209 y C215 (análisis de la semana 48)

	Rilpivirina + FTC/TDF N=550	Efavirenz + FTC/TDF N=546
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	1%	2%
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	2%	2%
Mareos	1%	7%
Trastornos psiquiátricos		
Trastornos depresivos ^b	1%	2%
Insomnio	2%	2%
Sueños anormales	1%	3%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

	Rilpivirina + FTC/TDF	Efavirenz + FTC/TDF
	N=550	N=546
Erupción cutánea	1%	5%

- a. Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en todos los eventos adversos emergentes del tratamiento que se evaluaron como relacionados con el fármaco del estudio.
- b. Incluyen las reacciones farmacológicas adversas informadas como estado de ánimo deprimido, depresión, disforia, depresión mayor, estado de ánimo alterado, pensamientos negativos, intento de suicidio, ideación suicida.

Rilpivirina: Las reacciones farmacológicas adversas emergentes del tratamiento de intensidad al menos moderada (grado ≥ 2) que se produjeron en menos del 2% de los sujetos tratados con rilpivirina más cualquiera de los regímenes de fondo permitidos (N=686) en los estudios clínicos C209 y C215 incluyen (agrupadas por sistema corporal): vómitos, diarrea, molestias abdominales, dolor abdominal, fatiga, colecistitis, colelitiasis, disminución del apetito, somnolencia, trastornos del sueño, ansiedad, glomerulonefritis membranosa y glomerulonefritis mesangioproliferativa.

Emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato: En los ensayos clínicos con emtricitabina o tenofovir DF en combinación con otros antirretrovirales, se observaron las siguientes reacciones adversas:

Las reacciones farmacológicas adversas más frecuentes que se produjeron en al menos el 10% de los sujetos sin tratamiento previo en un ensayo clínico de fase 3 con emtricitabina y tenofovir DF en combinación con otro antirretroviral incluyen diarrea, náuseas, fatiga, cefalea, mareos, depresión, insomnio, sueños anormales y erupción cutánea. Además, las reacciones farmacológicas adversas que se produjeron en al menos el 5% de los sujetos con o sin tratamiento previo que recibieron emtricitabina o tenofovir DF con otros antirretrovirales en ensayos clínicos incluyen dolor abdominal, dispepsia, vómitos, fiebre, dolor, nasofaringitis, neumonía, sinusitis, infección en las vías respiratorias superiores, artralgia, dolor de espalda, mialgia, parestesia, neuropatía periférica (que incluye neuritis y neuropatía periféricas), ansiedad, aumento de la tos y rinitis.

Se han informado casos de alteración del color de la piel con una frecuencia mayor entre los sujetos tratados con emtricitabina; se manifestó con hiperpigmentación en las palmas de las manos y/o las plantas de los pies que, en general, fue una reacción leve y asintomática. Se desconocen su mecanismo y significación clínica.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Anomalías de laboratorio: En la Tabla 2, se presentan los porcentajes de sujetos tratados con rilpivirina + emtricitabina/tenofovir DF o con efavirenz + emtricitabina/tenofovir DF en los estudios C209 y C215 que presentaron anomalías de laboratorio emergentes del tratamiento seleccionadas (grados 1 a 4), que representan la toxicidad de peor grado.

Tabla 2.

Anomalías de laboratorio seleccionadas (grados 1-4) informadas en sujetos que recibieron rilpivirina o efavirenz en combinación con emtricitabina/tenofovir DF en los estudios C209 y C215 (análisis de la semana 48)

		Rilpivirina + FTC/TDF	Efavirenz + FTC/TDF
Anomalía en los parámetros de laboratorio (%)	Rango de toxicidad de DAIDS	N=550	N=546
BIOQUÍMICA			
Aumento de creatinina			
Grado 1	$\geq 1,1 - \leq 1,3$ x LSN ^a	5%	<1%
Grado 2	$> 1,3 - \leq 1,8$ x LSN	<1%	1%
Aumento de AST			
Grado 1	$\geq 1,25 - \leq 2,5$ x LSN	13%	16%
Grado 2	$> 2,5 - \leq 5,0$ x LSN	3%	7%
Grado 3	$> 5,0 - \leq 10,0$ x LSN	2%	2%
Grado 4	$> 10,0$ x LSN	<1%	1%
Aumento de ALT			
Grado 1	$\geq 1,25 - \leq 2,5$ x LSN	16%	19%
Grado 2	$> 2,5 - \leq 5,0$ x LSN	4%	6%
Grado 3	$> 5,0 - \leq 10,0$ x LSN	1%	2%
Grado 4	$> 10,0$ x LSN	1%	1%
Aumento de bilirrubina total			
Grado 1	$\geq 1,1 - \leq 1,5$ x LSN	5%	<1%

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

		Rilpivirina + FTC/TDF	Efavirenz + FTC/TDF
Anomalía en los parámetros de laboratorio (%)	Rango de toxicidad de DAIDS	N=550	N=546
Grado 2	>1,5-≤2,5 x LSN	2%	<1%
Grado 3	>2,5-≤5,0 x LSN	<1%	<1%
Aumento de colesterol total (en ayunas)			
Grado 1	5,18-6,19 mmol/l 200-239 mg/dl	13%	29%
Grado 2	6,20-7,77 mmol/l 240-300 mg/dl	4%	15%
Grado 3	>7,77 mmol/l >300 mg/dl	<1%	2%
Aumento de colesterol LDL (en ayunas)			
Grado 1	3,37-4,12 mmol/l 130-159 mg/dl	11%	25%
Grado 2	4,13-4,90 mmol/l 160-190 mg/dl	5%	11%
Grado 3	>4,91 mmol/l >191 mg/dl	1%	2%
Aumento de triglicéridos (en ayunas)			
Grado 2	5,65-8,48 mmol/l 500-750 mg/dl	1%	1%
Grado 3	8,49-13,56 mmol/l 751-1200 mg/dl	<1%	1%

N = cantidad de sujetos por grupo de tratamiento.

a. LSN = límite superior del valor normal.

Nota: Los porcentajes se calcularon en función de la cantidad de sujetos en la población por intención de tratar (*intent to treat*, ITT) con emtricitabina + tenofovir DF como régimen de fondo.

Emtricitabina o tenofovir disoproxil fumarato: Las siguientes anomalías de laboratorio se han informado anteriormente en sujetos que recibieron tratamiento con emtricitabina o tenofovir DF con otros antirretrovirales en otros ensayos clínicos: anomalías de laboratorio de grado 3 o 4 correspondientes a aumento de amilasa pancreática (>2,0 x LSN), aumento de amilasa sérica

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

(>175 U/l), aumento de lipasa (>3,0 x LSN), aumento de fosfatasa alcalina (>550 U/l), aumento o disminución de glucosa sérica (<40 o >250 mg/dl), aumento de glucosuria ($\geq 3+$), aumento de creatina cinasa (M: >990 U/l; F: >845 U/l), disminución de neutrófilos (<750/mm³) y aumento de hematuria (>75 hematíes/CGA).

Función suprarrenal

En los ensayos de fase 3 C209 y C215 combinados que se realizaron en sujetos tratados con rilpivirina más cualquiera de los regímenes de fondo permitidos (N=686), el cambio medio general en la semana 48 con respecto al valor basal de cortisol mostró una disminución de -13,1 nmol/l en el grupo de rilpivirina y un aumento de +9,0 nmol/l en el grupo de efavirenz. En la semana 48, el cambio medio con respecto al valor basal en los niveles de cortisol estimulado por la corticotropina fue inferior en el grupo de rilpivirina (+16,5 \pm 6,14 nmol/l) que en el grupo de efavirenz (+58,1 \pm 6,66 nmol/l). Los valores medios para el cortisol basal y el cortisol estimulado por la corticotropina en la semana 48 estuvieron dentro del rango normal. En general, no se produjeron eventos adversos graves, muertes ni suspensiones del tratamiento que puedan atribuirse claramente a la insuficiencia suprarrenal. Los efectos en la función suprarrenal fueron similares según los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos [nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor, N(t)RTI] de fondo.

Creatinina sérica

En los ensayos de fase 3 C209 y C215 combinados que se realizaron en sujetos tratados con rilpivirina más cualquiera de los regímenes de fondo permitidos (N=686), se produjeron aumentos en la creatinina sérica dentro de las primeras cuatro semanas de tratamiento y permanecieron estables durante 48 semanas. Se observó un cambio medio de 0,09 mg/dl (rango: de -0,20 mg/dl a 0,62 mg/dl) después de 48 semanas de tratamiento. En los sujetos que ingresaron en el ensayo con disfunción renal leve o moderada, el aumento de creatinina sérica observado fue similar al aumento observado en sujetos con función renal normal. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes y ningún sujeto suspendió el tratamiento debido a los aumentos en la creatinina sérica. Los aumentos en la creatinina fueron similares según los N(t)RTI de fondo.

Lípidos séricos

En la Tabla 3, se presentan los cambios con respecto al valor basal en el colesterol total, el colesterol LDL y los triglicéridos.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Tabla 3.

Valores de lípidos informados en sujetos que recibieron rilpivirina o efavirenz en combinación con emtricitabina/tenofovir DF en los estudios C209 y C215^a

	Datos combinados obtenidos de los ensayos C209 y C215							
	Rilpivirina + FTC/TDF N=550				Efavirenz + FTC/TDF N=546			
	N	Valor basal	Semana 48		N	Valor basal	Semana 48	
Media		Media (mg/dl)	Media (mg/dl)	Cambio medio ^b (mg/dl)		Media (mg/dl)	Media (mg/dl)	Cambio medio ^b (mg/dl)
Colesterol total (en ayunas)	460	162	162	0	438	160	185	25
Colesterol HDL (en ayunas)	459	42	45	3	437	40	49	9
Colesterol LDL (en ayunas)	457	97	95	-2	436	95	109	13
Triglicéridos (en ayunas)	460	122	111	-11	438	129	138	8

N = cantidad de sujetos por grupo de tratamiento.

- Se excluyen los sujetos que recibieron hipolipemiantes durante el período de tratamiento.
- El cambio con respecto al valor basal corresponde a la media de los cambios intrapaciente con respecto al valor basal para los pacientes que disponen del valor basal y del valor de la semana 48.

Sujetos coinfectados por el virus de la hepatitis B y/o la hepatitis C

En los pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B o C que recibieron rilpivirina en los estudios C209 y C215, la incidencia de elevación de las enzimas hepáticas fue más alta que en los sujetos sin coinfección que recibieron rilpivirina. Se observó el mismo aumento en el grupo de efavirenz. La exposición farmacocinética a la rilpivirina en los sujetos coinfectados fue similar a la de los sujetos sin coinfección.

Experiencia poscomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de la emtricitabina o del tenofovir DF. Debido a que las reacciones que aparecen en el período poscomercialización son informadas voluntariamente por una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular su frecuencia de manera confiable ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Emtricitabina:

No se han identificado reacciones adversas poscomercialización para incluir en esta sección.

Tenofovir disoproxil fumarato:

Trastornos del sistema inmunitario. Reacción alérgica, incluso angioedema
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Acidosis láctica, hipopotasemia, hipofosfatemia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos. Disnea

Trastornos gastrointestinales

Pancreatitis, aumento de la amilasa, dolor abdominal

Trastornos hepato biliares. Esteatosis hepática, hepatitis, aumento de enzimas hepáticas (más comúnmente: AST, ALT, gamma GT)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo. Erupción cutánea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo. Rabdomiólisis, osteomalacia (que se manifiesta como dolor óseo y puede contribuir a las fracturas), debilidad muscular, miopatía

Trastornos renales y urinarios Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, necrosis tubular aguda, síndrome de Fanconi, tubulopatía renal proximal, nefritis intersticial (incluso casos agudos), diabetes insípida nefrógena, disfunción renal, aumento de la creatinina, proteinuria, poliuria.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración. Astenia.

Las siguientes reacciones adversas, indicadas bajo los encabezados de los sistemas corporales anteriores, pueden producirse como consecuencia de una tubulopatía renal proximal: rabdomiólisis, osteomalacia, hipopotasemia, debilidad muscular, miopatía, hipofosfatemia.

Condición de Venta: Prescripción médica.

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación de emtricitabina 200 mg / rilpivirine 30 mg / tenofovir disoproxil fumarato 300 mg.
- Inserto versión USAUG11LATAMAPR12 Abril/2012.
- Información para prescribir versión USAUG11LATAMAPR12 Abril/2012.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no considera adecuado evaluar esta solicitud por cuanto otro producto con

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

el principio activo RILPIVIRINE previamente ya estaba en proceso de evaluación con fines de obtener protección de datos a la luz del Decreto 2085 de 2002 (Acta No. 47 de 2011 Numeral 3.1.1.3).

3.1.4.2. TARGINACT

Expediente : 20054926
Radicado : 2012126757
Fecha : 2012/10/24
Interesado : Mundipharma Colombia S.A.S.

Composición:

- Cada tableta de liberación controlada contiene 5 mg de clorhidrato de oxicodona y 2,5 mg de clorhidrato de naloxona.
- Cada tableta de liberación controlada contiene 10 mg de clorhidrato de oxicodona y 5 mg de clorhidrato de naloxona
- Cada tableta de liberación controlada contiene 20 mg de clorhidrato de oxicodona y 10 mg de clorhidrato de naloxona
- Cada tableta de liberación controlada contiene 40 mg de clorhidrato de oxicodona y 20 mg de clorhidrato de naloxona.

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación controlada.

Indicaciones: Targinact es una tableta de liberación controlada que tiene un efecto terapéutico dual. El componente de oxicodona en Targinact está indicado para el alivio del dolor moderado a severo en adultos que requieren analgesia continua con opioides durante todo el día por varios días; el componente naloxona en Targinact está indicado para la prevención y alivio del estreñimiento inducido por opioides (EIO).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los ingredientes activos o excipientes.

Casos en las que los opioides están contraindicados
Depresión respiratoria severa con hipoxia y/o hipercapnia
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa,
Cor pulmonale
Asma bronquial severa
Íleo paralítico no inducido por opioides
Insuficiencia hepática moderada a severa.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Administración concurrente de los inhibidores de la MAO y durante 2 semanas después de su interrupción.

Precauciones y advertencias: Pacientes ancianos o debilitados. Íleo paralítico producido o no por la utilización de opioides. Insuficiencia renal. Insuficiencia Hepática leve. Insuficiencia pulmonar severa. Mixoedema. Hipotiroidismo. Insuficiencia corticosuprarrenal. Psicosis tóxica. Enfermedad de la vesícula biliar incluida coledocitis. Hipertrofia de la Próstata. Alcoholismo o delirium tremens. Pancreatitis. Hipotensión o hipertensión. Enfermedad cardiovascular preexistente. Traumatismo craneoencefálico (debido al riesgo de aumento de la presión intracraneal). Epilepsia o propensión a crisis epilépticas.

Dosificación y grupo etario:

Targinact es para uso oral.

La eficacia analgésica de Targinact es equivalente a las formulaciones de liberación controlada de clorhidrato de oxicodona.

La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad del paciente. A menos que se prescriba de otra forma, Targinact debe administrarse de la siguiente manera:

Adultos

La dosis inicial usual para un paciente no tratado previamente con opioides es 10 mg/5 mg de clorhidrato de oxicodona/clorhidrato de naloxona cada 12 horas.

Los pacientes que ya han recibido opioides pueden iniciar a dosis mayores de Targinact dependiendo de su experiencia previa con opioides.

Targinact 5 mg/2,5 mg está diseñado para titulación de la dosis cuando se inicia la terapia con opioides y para ajuste individual de la dosis.

La dosis diaria máxima de Targinact es 80 mg de clorhidrato de oxicodona y 40 mg de clorhidrato de naloxona. Para pacientes que requieren dosis mayores de Targinact, deberá considerarse la administración de clorhidrato de oxicodona de liberación controlada complementaria (OxyContin) a los mismos intervalos, teniendo en cuenta la dosis diaria máxima de 400 mg de clorhidrato de oxicodona de liberación controlada. En el caso de la administración de clorhidrato de oxicodona suplementaria, el efecto benéfico de clorhidrato de naloxona sobre la función intestinal podría verse deteriorada.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Después de la interrupción completa del tratamiento con Targinact con posterior cambio a otro opioide debe esperarse un empeoramiento de la función intestinal.

Algunos pacientes que toman Targinact de manera periódica requieren analgésicos de liberación inmediata como medicamento de “rescate” durante el dolor intercurrente. Targinact es una formulación de liberación controlada y por lo tanto no está diseñada para el tratamiento del dolor intercurrente. Para el tratamiento del dolor intercurrente, una única dosis del “Medicamento de Rescate” debe aproximarse a un sexto de la dosis diaria equivalente de clorhidrato de oxicodona. La necesidad de más de dos “rescates” por día es usualmente una indicación de que la dosis de Targinact requiere ajustes ascendentes. Este ajuste debe realizarse cada 1-2 días en pasos de dos veces al día 5 mg/2,5 mg, o cuando sea necesario 10 mg/5 mg, de clorhidrato de oxicodona/clorhidrato de naloxona hasta que se alcance una dosis estable. El objetivo es establecer una dosis específica para el paciente administrada dos veces al día, que mantenga la analgesia adecuada y hacer uso lo menos posible del medicamento de rescate durante el periodo en el que el tratamiento del dolor es necesario.

Targinact se toma a la dosis determinada dos veces al día a una hora fija. Aunque la administración simétrica (la misma dosis en las mañanas y en las noches) sujeta a un programa de hora fija (cada 12 horas) es apropiada para la mayoría de los pacientes, algunos pacientes que dependen de la situación específica de dolor, pueden beneficiarse de dosis asimétricas (dosis mayores en las mañanas o en las noches) adecuadas a su patrón de dolor. En general, se deberá seleccionar la dosis analgésica eficaz más baja.

En terapias de dolor no maligno, dosis diarias de hasta 40 mg/20 mg de clorhidrato de oxicodona/clorhidrato de naloxona son usualmente suficientes, pero podrían ser necesarias dosis mayores.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Targinact en niños y adolescentes menores de 18 años.

Pacientes ancianos

Para adultos jóvenes la dosis deberá ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad de cada paciente.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Pacientes con insuficiencia hepática

Un ensayo clínico demostró que las concentraciones plasmáticas de oxicodona y naloxona se elevan en pacientes con insuficiencia hepática. Las concentraciones de naloxona fueron afectadas en mayor grado que las de oxicodona. La relevancia clínica de una exposición relativamente alta a la naloxona en pacientes con insuficiencia hepática aún se desconoce. Deberá tenerse precaución cuando se administra Targinact a pacientes con insuficiencia hepática leve. En pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa Targinact está contraindicado.

Pacientes con insuficiencia renal

Un ensayo clínico ha demostrado que las concentraciones plasmáticas de tanto oxicodona como naloxona se elevan en pacientes con insuficiencia renal. Las concentraciones de naloxona fueron afectadas en mayor grado que las de oxicodona. La relevancia clínica de una exposición alta a naloxona en pacientes con insuficiencia renal aún se desconoce. Deberá tenerse precaución cuando se administre Targinact a pacientes con insuficiencia renal.

Vía de administración: Targinact se toma a la dosis establecida dos veces al día en un cronograma de hora fija.

Las tabletas de liberación controlada pueden tomarse con o sin alimento con suficiente líquido. Las tabletas de Targinact debe ingerirse enteras y no deberán partirse o masticarse.

Interacciones: Alcohol

Anticolinérgicos.

La utilización concurrente con oxicodona puede aumentar el riesgo de estreñimiento severo y/o retención urinaria. Sin embargo, la presencia de naloxona en Targinact® tabletas, puede servir para revertir el efecto aditivo de estreñimiento, al menos en parte.

Antihipertensivos

Los efectos hipotensivos de estos medicamentos pueden potenciarse cuando se utilizan concurrentemente con oxicodona, aumentando el riesgo de hipotensión ortostática. Los depresores del SNC (incluidos antidepresivos,

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

sedantes, hipnóticos, anestésicos generales, fenotiacinas, otros tranquilizantes, alcohol, otros opioides, antihistaminicos, anti-eméticos, medicamentos neurolépticos, etc.)

La utilización concurrente con oxycodona puede aumentar el efecto depresor sobre el SNC aumentando la depresión respiratoria, produciendo hipotensión, sedación profunda o coma. Se recomienda precaución y reducción de la dosis de uno o ambos medicamentos. El consumo de bebidas alcohólicas mientras se está recibiendo tratamiento con oxycodona deberá evitarse ya que podrían producirse efectos adversos más frecuentes como somnolencia y depresión respiratoria. Los productos que contienen clorhidrato de oxycodona deberán evitarse en pacientes que presentan signos de abuso o antecedentes de abuso de alcohol, drogas o medicamentos.

Derivados Cumarínicos

Se ha reportado que los agonistas opioides potencian la actividad anticoagulante de los derivados cumarínicos. Los cambios clínicamente relevantes en el cociente Razón Internacional Normalizado (RIN o Valor Quick) en ambas direcciones fueron observados cuando anticoagulantes cumarínicos y oxycodona eran coadministrados.

Inhibidores e inductores de CYP2D6 Y CYP3A4

La oxycodona se metaboliza en parte vía CYP2D6 y CYP3A4. Las actividades de estas vías metabólicas pueden inhibirse o inducirse por varios medicamentos coadministrados, que pueden alterar las concentraciones plasmáticas de oxycodona. Por lo tanto, las dosis de oxycodona pueden requerir ajuste. La quinidina, un inhibidor potente de CYP2D6, bloquea la formación de oximorfona mientras la concentración de oxycodona aumenta marginalmente. La administración concurrente de quinidina no altera los efectos farmacodinámicos de la oxycodona.

El ketoconazol, inhibidor de CYP3A4, inhibió in vitro la formación de noroxycodona a partir de la oxycodona en los microsomas hepáticos humanos. El metabolismo de la oxycodona puede bloquearse por una variedad de medicamentos (por ejemplo cimetidina, algunos medicamentos vasculares y antidepresivos), aunque dicho bloqueo aún no ha demostrado tener significancia clínica con Targinact tabletas.

Los estudios metabólicos in vitro indican que no deben esperarse interacciones clínicamente relevantes entre oxycodona y naloxona. A concentraciones terapéuticas, no se espera que Targinact tabletas produzca interacciones

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

clínicamente relevantes con otros medicamentos administrados concomitantemente y metabolizados sobre los isómeros CYP, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9/19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4. Además, la probabilidad de interacciones clínicamente relevantes entre paracetamol, ácido acetilsalicílico o naltrexona y la politerapia de oxycodona y naloxona en concentraciones terapéuticas es mínima.

Metoclopramida

La utilización concurrente con oxycodona puede antagonizar los efectos de metoclopramida sobre la movilidad gastrointestinal.

Inhibidores de la Monoamino-oxidasa (IMAO)

Los IMAO no selectivos intensifican los efectos de los opioides lo cual puede producir ansiedad, confusión y depresión respiratoria significativa. Algunas reacciones severas y en ocasiones fatales se han presentado en pacientes que han recibido concurrentemente IMAO y meperidina. La oxycodona no debe administrarse a pacientes que toman IMAO no selectivos o dentro de los 14 días de interrumpir dicho tratamiento. Como se desconoce si existe una interacción entre los IMAO selectivos (por ejemplo selegilina) y oxycodona, se recomienda precaución con esta combinación de medicamentos.

Bloqueadores neuromusculares

La oxycodona puede aumentar los efectos de los bloqueadores neuromusculares aumentando la depresión respiratoria.

Analgésicos agonistas opioides (incluida morfina, meperidina)

Podrían presentarse efectos aditivos de depresión del SNC, depresión respiratoria y efectos hipotensivos si dos o más analgésicos agonistas opioides se utilizan concurrentemente.

Analgésicos agonistas-antagonistas opioides (incluida pentazocina, butorfanol, buprenorfina)

La mezcla de analgésicos agonistas-antagonistas puede reducir el efecto analgésico de la oxycodona y/o puede precipitar los síntomas de abstinencia.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Efectos Adversos: Las reacciones adversas son típicas de todos los agonistas opioides y tienden a reducirse con el tiempo. La naloxona en TARGINact tabletas reduce los trastornos de la función de los intestinos como por ejemplo el estreñimiento que típicamente surgen durante el tratamiento analgésico con oxicodona. La anticipación de reacciones adversas y el manejo apropiado del paciente pueden mejorar su aceptabilidad. Los siguientes eventos adversos fueron reportados en ensayos pivotales, durante la fase doble enmascarada, sin causalidad atribuible

Incidencia de los eventos adversos para TARGINACT [®] tabletas y el comparador activo reportados en $\geq 1\%$ de los participantes por el de clasificación de sistema órganos ($> 10\%$) y término preferido en la fase doble enmascarada del estudio clínico pivotal OXN3001:	Dosis de TARGINACT [®] tabletas: Equivalente a OxyContin tabletas (N=162) (%)	Comparador Activo: OxyContin tabletas 20-50 mg/día (N=160) (%)
Trastornos gastrointestinales		
Dispepsia	1 (0,6%)	4 (2,5%)
Diarrea	9 (5,6%)	11 (6,9%)
Estreñimiento	1 (0,6%)	8 (5,0%)
Dolor abdominal	2 (1,2%)	7 (4,4%)
Dolor abdominal superior	2 (1,2%)	2 (1,3%)
Náusea	10 (6,2%)	17 (10,6%)
Vomito	2 (1,2%)	7 (4,4%)
Infecciones e infestaciones		
Infección de las vías urinarias	9 (5,6%)	4 (2,5%)
Bronquitis	3 (1,9%)	1 (0,6%)
Cistitis	0 (0,0%)	4 (2,5%)
Nasofaringitis	4 (2,5%)	8 (5,0%)
Infección de las vías urinarias inferiores	3 (1,9%)	3 (1,9%)
Gastroenteritis	3 (1,9%)	3 (1,9%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor de cuello	2 (1,2%)	3 (1,9%)
Mialgia	3 (1,9%)	2 (1,3%)
Dolor de espalda	7 (4,3%)	5 (3,1%)
Artralgia	4 (2,5%)	5 (3,1%)
Trastornos del sistema nervioso		
Mareo	5 (3,1%)	9 (5,6%)
Cefalea	5 (3,1%)	6 (3,8%)
Temblor	2 (1,2%)	3 (1,9%)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Incidencia de los eventos adversos para TARGINACT® tabletas y el comparador activo reportados en $\geq 1\%$ de los participantes por el de clasificación de sistema órganos ($> 10\%$) y término preferido en la fase doble enmascarada del estudio clínico pivotal OXN3006:	Dosis de TARGINACT® tabletas: Equivalente a OxyContin tabletas (N=130) (%)	Comparador Activo: OxyContin tabletas 60-80 mg/día (N=135) (%)
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	10 (7,7%)	2 (1,5%)
Dolor abdominal superior	4 (3,1%)	3 (2,2%)
Estreñimiento	1 (0,8%)	2 (1,5%)
Diarrea	6 (4,6%)	4 (3,0%)
Xerostomía	1 (0,8%)	2 (1,5%)
Náusea	13 (10,0%)	9 (6,7%)
Vómito	4 (3,1%)	1 (0,7%)
Trastorno generales y condiciones en el sitio de administración		
Dolor de pecho	2 (1,5%)	1 (0,7%)
Escalofríos	3 (2,3%)	2 (1,5%)
Síndrome de abstinencia	0 (0,0%)	4 (3,0%)
Fatiga	2 (1,5%)	4 (3,0%)
Sensación de frío	3 (2,3%)	0 (0,0%)
Dolor	10 (7,7%)	5 (3,7%)
Infecciones e infestaciones		
Gastroenteritis	2 (1,5%)	4 (3,0%)
Influenza	1 (0,8%)	4 (3,0%)
Nasofaringitis	1 (0,8%)	3 (2,2%)
Sinusitis	2 (1,5%)	2 (1,5%)
Infecciones de las vías urinarias	4 (3,1%)	2 (1,5%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Artralgia	2 (1,5%)	1 (0,7%)
Dolor de espalda	5 (3,8%)	5 (3,7%)
Osteoartritis	1 (0,8%)	3 (2,2%)
Trastornos del sistema nervioso		
Mareo	1 (0,8%)	2 (1,5%)
Cefalea	7 (5,4%)	5 (3,7%)
Ciática	5 (3,8%)	0 (0,0%)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Incidencia de los eventos adversos para TARGINACT® tabletas y el comparador activo reportados en $\geq 1\%$ de los participantes por el de clasificación de el sistema órganos ($> 10\%$) y término preferido en la fase doble enmascarada del estudio clínico pivotal OXN3401:	Dosis de TARGINACT® tabletas: Equivalente a OxyContin tabletas (N=154) (%)	Comparador Activo: OxyContin tabletas 20-40 mg/día (N=151) (%)	Placebo (N=158) (%)
Trastornos del oído & el laberinto			
Vértigo	2 (1,3%)	5 (3,3%)	5 (3,2%)
Trastornos gastrointestinales			
Estreñimiento	13 (8,4%)	18 (11,9%)	8 (5,1%)
Diarrea	8 (5,2%)	4 (2,6%)	7 (4,4%)
Dispepsia	3 (19%)	7 (4,6%)	3 (1,9%)
Náusea	10 (6,5%)	12 (7,9%)	11 (7,0%)
Vómito	8 (5,2%)	7 (4,6%)	5 (3,2%)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración			
Fatiga	4 (2,6%)	8 (5,3%)	4 (2,5%)
Infecciones e infestaciones			
Nasofaringitis	2 (1,3%)	5 (3,3%)	4 (2,5%)
Investigaciones			

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
 Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
 Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Aumento de los triglicéridos sanguíneos	3 (1,9%)	5 (3,3%)	3 (1,9%)
Trastornos del sistema nervioso			
Mareo	2 (1,3%)	9 (6,0%)	6 (3,8%)
Cefalea	5 (3,2%)	6 (4,0%)	11 (7,0%)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo			
Hiperhidrosis	5 (3,2%)	2 (1,3%)	7 (4,4%)
Prurito	5 (3,2%)	3 (2,0%)	4 (2,5%)

Fueron reportadas reacciones adversas atribuibles a Targinact[®] tabletas a las frecuencias que se indican a continuación:

Muy frecuentes: $\geq 10\%$

Frecuentes: $> 1\%$ y $< 10\%$

Poco frecuentes: $> 0,1\%$ y $< 1\%$

Raras: $> 0,01\%$ y $< 0,1\%$

Muy raras: $< 0,01\%$ o desconocidas (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Trastornos cardiacos

Poco frecuentes: Palpitaciones (en el contexto de los síntomas de abstinencia)

Trastornos del oído y el laberinto

Frecuentes: Vértigo

Trastornos oculares

Poco Frecuentes: Trastornos visuales

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, xerostomía, dispepsia, nauseas, vómito

Poco frecuentes: eructo, flatulencias

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Frecuentes: Condiciones asténicas, resfriados

Poco frecuentes: Dolor de pecho, síndrome de abstinencia, malestar general, edema periférico

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Aumento de las enzimas hepáticas

Trastornos del sistema inmunitario

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700

Bogotá - Colombia

www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Poco frecuentes: Hipersensibilidad
Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento
Poco frecuentes: Lesiones debidas a accidentes
Trastornos metabólicos y nutricionales
Frecuentes: Anorexia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo
Frecuentes: Espasmos musculares, contracciones musculares, mialgia
Trastornos del sistema nervioso
Frecuentes: Mareo, cefalea, somnolencia
Poco frecuentes: Alteraciones de la atención, parestesias, somnolencia, trastornos del habla, temblor, convulsiones, (particularmente en personas con trastornos epilépticos o predisposición a convulsiones), síncope
Raros: Sedación
De frecuencia desconocida: Parestesia
Trastornos siquiátricos
Frecuente: Insomnio
Poco frecuentes: Ansiedad, estado de confusión, depresión, euforia, alucinaciones, nerviosismo, inquietud, pensamientos anormales
Raras: Pesadillas

Trastornos renales y urinarios
Poco frecuentes: Deseo repentino de micción
Raras: Retención urinaria
Trastornos de sistema reproductor y las mamas
Poco frecuentes: Disfunción eréctil
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Poco frecuentes: Disnea
De frecuencia desconocida: Depresión respiratoria
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo
Frecuentes: Hiperhidrosis, prurito, sarpullido
Trastornos vasculares
Frecuentes: Disminución de la presión sanguínea, sofocos
Poco frecuentes: Aumentos de la presión sanguínea
Los siguientes eventos adversos adicionales son conocidos para **oxicodona**:
Debido a sus propiedades farmacológicas, oxicodona puede producir depresión respiratoria, miosis, espasmos bronquiales y espasmos de músculos lisos así como supresión del reflejo de tos.
Trastornos cardiacos
Poco frecuentes: Bradicardia, depresión de ST, taquicardia supraventricular
Trastornos del odio y el laberinto
Poco frecuentes: Tinnitus

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Miosis

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Gastritis, hipo

Poco comunes: Cólicos, caries dentales, disfagia, trastorno gastrointestinal, estomatitis

De frecuencia desconocida: Íleo

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Frecuentes: Síndrome de abstinencia, fiebre

Poco frecuentes: Rubefacción facial, linfadenopatía, dolor de cuello, edema, tolerancia a los medicamentos

Raros: Sed

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Espasmos biliares, colestasis

Trastornos del sistema Inmunitario

Poco frecuentes: Reacción alérgica, reacción anafilactoide

Muy raros: Reacción anafiláctica

Trastornos de metabólicos y nutricionales

Poco frecuentes: Hiponatremia, aumento del apetito

Raros: Deshidratación

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Poco frecuentes: Contracciones musculares involuntarias, rigidez muscular

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Desvanecimiento

Poco frecuentes: Amnesia, somnolencia, marcha anormal, hipercinesia, hipertonía, hipoestesia, hipotermia, aumento de la presión intracraneal, estupor disgesia, (alteración del gusto)

Trastornos siquiátricos

Frecuentes: Agitación, cambios del estado de ánimo

Poco frecuentes: Labilidad afectiva, desorientación, disforia, aumento en la libido

De frecuencia desconocida: Farmacodependencia

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Espasmos uréticos, anomalías urinarias, infección de las vías urinarias

Trastornos del sistema reproductor y las mamas

Rara: Amenorrea

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Broncoespasmo, faringitis, alteración de la voz

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Poco Frecuentes: Dermatitis exfoliativa
Raros: Resequedad cutánea
Muy raros: Urticaria
Trastornos Vasculares
Frecuentes: Hipotensión ortostática
Poco frecuentes: Migraña, vasodilatación.

Condición de Venta: Venta bajo formula médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia en las concentraciones de 5 mg / 2.5 mg; 10 mg / 5 mg; 20 mg / 10 mg; 40 mg / 20 mg.

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación.
- Información para prescribir versión 10.2012/REV 1.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la asociación propuesta es inadecuada por cuanto es impredecible la utilidad en el uso propuesto teniendo en cuenta que en los estudios clínicos hubo necesidad de recurrir al uso de laxantes y además existen alternativas para el control de los efectos adversos relacionados con la constipación, adicionalmente la única indicación aprobada para la naloxona es como antídoto de intoxicación por opioides.

3.1.4.3. ESOMEPRAZOL + DOMPERIDONA SR

Expediente : 20047639
Radicado : 12088311 /2012050284/ 2012129433
Fecha : 2012/10/26
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición:

Cada cápsula contiene 20 mg de esomeprazol + 30 mg de domperidona SR.
Cada cápsula contiene 40 mg de esomeprazol + 30 mg de domperidona SR.

Forma farmacéutica: Cápsulas de liberación prolongada.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Indicaciones: Enfermedad por reflujo gastroesofágico (esofagitis por reflujo, tratamiento sintomático del reflujo gastroesofágico), gastroparesia.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la formulación. Embarazo y lactancia.

Precauciones y advertencias: El tratamiento prolongado con esomeprazol puede generar hipomagnesemia. El esomeprazol puede reducir la eficacia del clopidogrel, no debe coadministrarse con atazanavir.

Dosificación y grupo etario:

Adultos: Tomar una cápsula al día.

Condición de Venta: Con fórmula médica.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Acta No. 41 de 2012, numeral 3.1.4.3., con el fin de continuar con la aprobación de la nueva asociación de esomeprazol + domperidona SR, en las concentraciones de 20 mg / 30 mg y 40 mg / 30 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información allegada sigue siendo insuficiente para demostrar la ventaja de sustituir la administración independiente de los fármacos por la combinación fija de los mismos, por lo tanto no es procedente la aprobación de la asociación propuesta.

3.1.4.4. DICLOFENACO SÓDICO + PIRIDOXINA CLORHIDRATO + TIAMINA MONONITRATO + CIANOCOBALAMINA

Expediente : 20054888
Radicado : 2012126622
Fecha : 2012/10/24
Interesado : Novamed S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 50 mg de diclofenaco sódico + 50 mg de piridoxina clorhidrato + 50 mg de tiamina mononitrato + 1 mg cianocobalamina.

Forma farmacéutica: Cápsula.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Indicaciones: Antiinflamatorio y antineurítico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.

Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.

Reacciones alérgicas a ácido acetilsalicílico o AINES.

Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.

Disfunción hepática severa.

La vitamina B12, no debe ser utilizada en la enfermedad temprana de Leber (atrofia hereditaria del nervio óptico).

Precauciones y advertencias: Tercer trimestre de embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina <30 ml/min). Insuficiencia hepática moderada. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. En el caso del ácido acetilsalicílico (ASA) debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas.

Deficiencia de ácido fólico. Suplementación con ácido fólico (las grandes dosis corrigen la megaloblastosis de la deficiencia de vitamina B12, pero no previenen la progresión de complicaciones neurológicas)

Infección

Deficiencia de hierro

Tumores

Dosificación y Grupo Adultos y niños mayores de 12 años: 1 cápsula cada 8 horas.

Vía de administración: Oral.

Interacciones: Interacciones de diclofenaco sódico

Administrado en forma simultánea con preparados de litio o digoxina, puede elevar el nivel plasmático de éstos. Puede inhibir el efecto de los diuréticos. Se ha descrito que el peligro de hemorragias aumenta durante el empleo combinado de diclofenac y anticoagulantes. Puede aumentar la concentración sanguínea del metotrexato y elevar su toxicidad. La nefrotoxicidad de la ciclosporina puede ser mayor mediante los efectos antiinflamatorios no esteroides del diclofenac sobre las prostaglandinas renales.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Interacciones de piridoxina clorhidrato

Los siguientes medicamentos pueden actuar como antagonistas de la piridoxina y producir anemia o neuritis periférica, o aumento de su excreción urinaria: cloramfenicol, cicloserina, hidralazina, adrenocorticoides, azatioprina, clorambucilo, ciclofosfamida, ciclosporina, mercaptopurina, isoniazida o penicilamina. Los estrógenos pueden aumentar las necesidades de piridoxina. No se recomienda el uso con levodopa, ya que los efectos antiparkinsonianos de la levodopa se revierten con 5mg de piridoxina (esto no ocurre con la asociación carbidopa-levodopa).

La cicloserina y la hidralacina son antagonistas de la vitamina B6 y la administración de la piridoxina reduce los efectos secundarios neuronales relacionados con el uso de estos compuestos. La utilización prolongada de penicilamina puede causar deficiencia de la vitamina B6. Cuando se administra simultáneamente la piridoxina y la ciclosporina, pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de esta última.

Interacciones de tiamina mononitrato

Se ha informado que la tiamina puede aumentar el efecto de los agentes bloqueadores neuromusculares, desconociéndose su importancia clínica.

Interacciones de cianocobalamina

Las fórmulas con potasio de liberación prolongada pueden reducir la absorción de vitamina B12 en el tracto gastrointestinal, como también los aminosalicilatos, colestiramina, colchicina y neomicina. El ácido ascórbico puede inactivar la vitamina B12. El uso simultáneo con cloranfenicol puede antagonizar la respuesta hematopoyética a la vitamina B12.

Efectos Adversos: Efectos adversos de diclofenaco sódico

Puede ocurrir úlcera gastrointestinal, sangrado o perforación péptica en aproximadamente 2-4% de los pacientes tratados durante un año. Estos efectos son más severos en pacientes ancianos y debilitados. El alcoholismo y el tabaquismo son factores de riesgo predisponentes para sangrado digestivo. Las reacciones de hepatotoxicidad por elevación al triple o más veces el valor superior normal de aminotransferasas se reportan en el 15% de los pacientes tratados con diclofenaco. La ALT (SGPT ó fracción citoplasmática) es la fracción recomendada para el monitoreo de la hepatotoxicidad. La elevación de aminotransferasas tiende a ocurrir más en pacientes con artrosis degenerativa.

Efectos adversos de piridoxina clorhidrato

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Rara vez produce toxicidad en personas con función renal normal. Las dosis de 200mg/día durante más de 30 días producen síndrome de dependencia de piridoxina. Las megadosis (2g a 6g diarios de piridoxina) durante varios meses han causado neuropatía sensorial severa que progresa desde marcha inestable con entumecimiento de los pies hasta torpeza en las manos; situación reversible con la suspensión de la piridoxina.

Efectos adversos de tiamina mononitrato

Son de incidencia muy rara: rash cutáneo, prurito o sibilancias (por reacción anafiláctica).

Efectos adversos de cianocobalamina

Rara vez produce toxicidad en individuos con función renal normal. Puede producir rash cutáneo o prurito, sibilancias (reacción anafiláctica después de la administración parenteral).

Condición de Venta: Bajo Fórmula Médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la nueva asociación de Diclofenaco sódico 50 mg + piridoxina clorhidrato 50 mg + tiamina mononitrato 50 mg + cianocobalamina 1 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que no existe una justificación racional para la asociación propuesta con base en los argumentos expresados para este tipo de asociaciones en el Acta No. 39 de 2011, numeral 3.11.14.

3.1.4.5. NESINA PIO

Expediente : 20054942
Radicado : 2012126819
Fecha : 2012/10/25
Interesado : Takeda S.A.S.

Composición:

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.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Forma farmacéutica: Tableta.

Indicaciones: Indicado como un complemento a la dieta y ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2. Como tratamiento inicial cuando la dieta y ejercicio no suministran un control glucémico adecuado. En combinación con metformina cuando la dieta y el ejercicio más metformina no resultan en un control glucémico adecuado (es decir, tratamiento triple combinado). Para aquellos pacientes que están inadecuadamente controlados con solamente con un inhibidor DPP-4 o solamente con una TZD o en adultos que están siendo tratados con ambos, inhibidor DPP-4 y una TZD.

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 se debe de utilizar 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 a o exacerbar la insuficiencia cardíaca. Los pacientes deben de ser monitoreados en busca de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, e Nesina Pio, que contiene pioglitazona, debe de 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 de avisar a los pacientes el riesgo de embarazo. Si el paciente desea embarazarse o se embaraza, Nesina Pio, que contiene pioglitazona, deberá de suspenderse.

Nesina Pio no es recomendada para pacientes con insuficiencia renal moderada o severa.

Dosificación y Grupo Etario: Nesina Pio debe de tomarse una vez al día con o sin alimentos, La dosificación de terapia antidiabética con Nesina Pio debe de individualizarse en base al régimen actual del paciente, efectividad, y

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

tolerabilidad mientras no se exceda la dosis diaria recomendada máxima de 25 mg de alogliptina y 45 mg de pioglitazona.

Vía de administración: Oral.

Interacciones: Un inhibidor de CYP2C8 (por ejemplo, gemfibrozil) podría incrementar significativamente el AUC de pioglitazona y un inductor de CYP2C8 (por ejemplo, rifampicina) podría disminuir significativamente el AUC de pioglitazona. La coadministración de pioglitazona con gemfibrozil podría provocar un incremento de hasta 3 veces el AUC de pioglitazona. Debido a que existe el potencial de eventos adversos relacionados con la dosis de pioglitazona, podría requerirse una reducción de la dosis de pioglitazona cuando gemfibrozil se administra concomitantemente.

Se ha reportado que la coadministración de pioglitazona con rifampicina provoca una reducción del 54% en el AUC de pioglitazona. Podría requerirse incrementar la dosis de pioglitazona basándose en la respuesta clínica cuando se administra concomitantemente con rifampicina.

Efectos Adversos: Cefalea y dolor de espalda, artralgia, mareo, hipoglucemia, aumento de peso, nasofaringitis, edema periférico.

Condición de venta: Con fórmula facultativa.

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

- Evaluación Farmacológica de la nueva asociación en las concentraciones de 25 mg / 15 mg, 25 mg / 30 mg, ó 25 mg / 45 mg.
- Información para prescribir Versión 01-121018

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que no hay suficiente evidencia clínica que justifique la ventaja terapéutica de la combinación en dosis fija versus el uso de los dos medicamentos de manera independiente. Así mismo de acuerdo con los resultados de los estudios clínicos, los efectos cardiovasculares y angioedema hacen desfavorable el uso de la asociación teniendo en cuenta la flexibilidad de la dosificación de cada uno de los principios activos de los medicamentos en forma independiente.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

3.1.4.6. FUMARATO FERROSO 330 mg + CIANOCOBALAMINA 1 mg + ÁCIDO FÓLICO 2 mg + ÁCIDO ASCÓRBICO 100 mg.

Expediente : 20055042
Radicado : 2012127758
Fecha : 2012/10/26
Interesado : Novamed S.A.

Composición: Cada cápsula con microgránulos contiene: Fumarato ferroso 330 mg; cianocobalamina 1 mg; ácido fólico 2 mg; ácido ascórbico 100 mg.

Forma farmacéutica: Cápsula.

Indicaciones: Prevención y tratamiento integral de anemias ferropénicas, anemias poshemorrágicas agudas y crónicas, estados fisiológicos de mayor demanda por crecimiento, embarazo, lactancia, puerperio, menstruación. Síndrome de malabsorción gástrica, anemias por parasitosis, prevención y corrección de deficiencias de ácido fólico.

Contraindicaciones: Hemocromatosis, hemosiderosis, anemias hemolíticas y cualquier anemia que no sea originada por falta de aporte de hierro. Porfiria cutánea tardía. Úlcera gástrica, anastomosis gastrointestinal.

Precauciones y advertencias: Deben efectuarse determinaciones periódicas de hemoglobina para controlar la respuesta al tratamiento. La administración de ácido fólico podría enmascarar un cuadro de anemia perniciosa, pues aunque el estado hematínico se normalice, pueden persistir las manifestaciones neurológicas. La ingestión de alcohol puede incrementar la absorción del hierro y su almacenamiento hepático, incrementando así el riesgo de toxicidad. Si hay deterioro significativo de la función hepática o renal puede ocurrir acumulación de hierro. Trastornos inflamatorios intestinales (enteritis, colitis, diverticulitis) o enfermedad ácido-péptica pueden deteriorar su condición al recibir preparados orales con hierro.

Dosificación y grupo etario: Adultos y niños mayores de 12 años: Una cápsula diaria por vía oral, pudiendo aumentarse a dos en caso que el médico lo estime conveniente.

Vía de administración: Oral.

Interacciones:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Interacciones de fumarato ferroso

Interacciones con tetraciclinas disminuyendo la concentración sérica de ambos. No debe administrarse concomitantemente con cloranfenicol, ya que la respuesta terapéutica al hierro puede retardarse. Las preparaciones antiácidas también disminuyen la acción terapéutica del hierro. A su vez, el hierro disminuye la acción terapéutica de la penicilamina.

Interacciones de cianocobalamina

Las fórmulas con potasio de liberación prolongada pueden reducir la absorción de vitamina B12 en el tracto gastrointestinal, como también los aminosalicilatos, colestiramina, colchicina y neomicina. El ácido ascórbico puede inactivar la vitamina B12. El uso simultáneo con cloranfenicol puede antagonizar la respuesta hematopoyética a la vitamina B12.

Interacciones de ácido fólico

La administración prolongada de fenitoína ocasiona una deficiencia en ácido fólico en el 27-91% de los pacientes, produciéndose anemia megaloblástica en el 1% de los pacientes tratados. Se supone que esto es debido a un aumento del catabolismo del folato, malabsorción del ácido fólico o destrucción del mismo por una inducción enzimática provocada por la fenitoína. Algunas observaciones parecen indicar que los efectos anticonvulsivos de la fenitoína se reducen parcialmente como resultado de la disminución de las concentraciones de ácido fólico. La administración de ácido fólico, por otra parte, ocasiona un aumento del metabolismo de la fenitoína y una disminución de las concentraciones plasmáticas de este fármaco, debido al aumento del metabolismo y la una redistribución en el cerebro y el líquido cefalorraquídeo. La adición de ácido fólico resulta en un aumento del metabolismo de la fenitoína con una disminución paralela de sus concentraciones en sangre y en el LCR. Puede producirse un aumento clínicamente significativo en la actividad convulsiva, en particular cuando se utilizan dosis de ácido fólico 4 mg/día. Se desconoce el impacto clínico de dosis de ácido fólico de 1mg/día o menos sobre la epilepsia contralada, aunque esta dosis parece ser aceptable para la mayoría de los clínicos. El uso concomitante de cloramfenicol y ácido fólico puede antagonizar la respuesta hematológica al ácido fólico. La respuesta hematológica al ácido fólico deberá ser, por tanto, monitorizada en los pacientes tratados con este antibiótico. La administración crónica de colestiramina puede interferir con la absorción del ácido fólico. Los pacientes tratados con ambos fármacos deberán recibir el ácido fólico 1 hora antes o 4-6 horas después de la colestiramina.

Los antagonistas del ácido fólico como el metotrexato, la pirimetamina, el triamterene o el trimetoprim, inhiben la dihidrofolato reductasa y por lo tanto la

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

acción del ácido fólico, especialmente si se utilizan en grandes dosis o durante períodos prolongados. Por el contrario, el ácido fólico puede reducir la toxicidad del metotrexato cuando este se administra en dosis adecuadas para el tratamiento de la artritis reumatoide. En un estudio controlado por placebo, grupos de pacientes con artritis reumatoide tratados con metotrexato recibieron ácido fólico en dosis de 5 mg/semana, 27.5 mg/semana o placebo. Ambos grupos tratados con el ácido fólico mostraron menos efectos tóxicos producidos por el metotrexato que el grupo tratado con placebo sin pérdida de eficacia del metotrexato.

Algunas evidencias sugieren que la administración de ácido fólico a pacientes con leucemia tratados con pirimetamina para combatir una infección por *Pneumocystis carinii* ocasiona una exacerbación de los síntomas de la leucemia. También se ha comunicado que el ácido fólico interfiere con la acción de la pirimetamina en el tratamiento de la toxoplasmosis. No se conocen bien las implicaciones clínicas de esta interacción

Interacciones de ácido ascórbico

La administración concomitante de ácido ascórbico y desferoxamina puede aumentar la toxicidad del hierro y causar descompensación cardíaca, en ancianos. La evidencia sugiere que estos efectos tienen lugar cuando se administran dosis de ácido ascórbico de 500 mg al día o más. La administración de la dosis de ácido ascórbico 1-2 horas después de la desferoxamina es suficiente, por lo general, para evitar esta reacción. En grandes dosis, el ácido ascórbico puede bajar el pH urinario causando la reabsorción tubular de muchos compuestos ácidos. Por el contrario, los compuestos de carácter básico pueden mostrar una reabsorción reducida. En grandes dosis, el ácido ascórbico puede acelerar la excreción renal de la mexiletina.

La absorción del hierro no-hemo (fundamentalmente de las plantas) por el tracto digestivo depende de que el hierro se encuentre en su estado reducido. El ácido ascórbico, por sus propiedades antioxidantes mantiene el hierro como hierro ferroso y, por lo tanto aumenta la absorción de este elemento, aumento que puede llegar a ser del 10% y que ocurre con grandes dosis de vitamina C, de 500 mg o más. Algunos pacientes pueden beneficiarse de este efecto, recibiendo una dosis de ácido ascórbico con el suplemento de hierro en forma de sales ferrosas o de complejos de hierro-polisacáridos.

Se ha observado que la coadministración de ácido ascórbico en dosis de 2 g reduce substancialmente las AUCs del propranolol, disminuyendo también su efecto bradicárdico. Como al mismo tiempo se observó una reducción en la excreción de los metabolitos del propranolol se ha postulado que el ácido ascórbico reduce la biodisponibilidad del beta-bloqueante. Hasta que se

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

disponga de una mayor información, los clínicos debe ser advertidos acerca de esta interacción. Existen informes que describen que grandes dosis de ácido ascórbico (más de 5 g/día) pueden reducir los efectos anticoagulantes de la warfarina. No obstante, no parecen necesarias intervenciones clínicas a menos que se consuman grandes dosis de ácido ascórbico.

Efectos adversos:

Efectos adversos de fumarato ferroso

Las dosis terapéuticas orales pueden producir ocasionalmente diarrea, constipación, náuseas y/o dolor epigástrico en aproximadamente el 20% de los pacientes. Esta situación puede mejorar bastante, ingiriendo el hierro después de las comidas, así como reduciendo las dosis o aumentando la cantidad de veces que se pueda ingerir. Cantidades excesivas de hierro pueden ocasionar una acción corrosiva del aparato digestivo.

Efectos adversos de cianocobalamina

Rara vez produce toxicidad en individuos con función renal normal. Puede producir rash cutáneo o prurito, sibilancias (reacción anafiláctica después de la administración parenteral). Los aminosalicilatos disminuyen la absorción de la cianocobalamina; altas dosis de vitamina C pueden destruir a la B12; el cloranfenicol impide el efecto terapéutico de la B12 en el tratamiento de la anemia; la colestiramina, la colchicina, la neomicina por vía oral y el potasio en formas de liberación prolongada disminuyen la absorción de la cianocobalamina; las dosis elevadas de ácido fólico disminuyen la concentración de vitamina B12 en sangre. En los pacientes con psoriasis, la vitamina B12 puede ocasionar agravación de los síntomas. Riesgo de complicaciones tromboembólicas, en razón de la producción temporaria excesiva de trombocitos.

Efectos adversos de ácido fólico

En casos excepcionales se han observado reacciones alérgicas consistentes en erupciones, prurito, eritema, broncoespasmo, molestias gastrointestinales como náuseas y anorexia. Con dosis elevadas superiores a 15 mg diarios durante tratamientos prolongados se han descrito casos de irritabilidad, confusión y depresión mental.

Efectos adversos de ácido ascórbico

En pacientes susceptibles, se ha reportado la aparición de litiasis renal por oxalato de calcio cuando se consumen dosis muy elevadas de ácido ascórbico (mayores a 9 gramos diarios). Debe restringirse el consumo de ácido ascórbico en pacientes con insuficiencia renal crónica tratados bajo hemodiálisis y en

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

aquellos pacientes con litiasis renal recurrente. En algunos casos el ácido ascórbico puede provocar gastritis, náusea, vómito, cefalea, diarrea de tipo osmótico, cólicos abdominales, comezón, fatiga y somnolencia.

Condición de Venta: Bajo Fórmula Médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluación farmacológica de la nueva asociación de fumarato ferroso 330 mg; cianocobalamina 1 mg; ácido fólico 2 mg; ácido ascórbico 100 mg, para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar el producto de la referencia:

Composición: Cada cápsula con microgránulos contiene: Fumarato ferroso 330 mg; cianocobalamina 1 mg; ácido fólico 2 mg; ácido ascórbico 100 mg.

Forma farmacéutica: Cápsula.

Únicamente con las siguientes Indicaciones: Anemia por deficiencia de hierro, ácido fólico y vitamina B12.

No se aceptan las indicaciones propuestas por el interesado.

Contraindicaciones: Hemocromatosis, hemosiderosis, anemias hemolíticas y cualquier anemia que no sea originada por falta de aporte de hierro. Porfiria cutánea tardía. Úlcera gástrica, anastomosis gastrointestinal.

Precauciones y advertencias: Deben efectuarse determinaciones periódicas de hemoglobina para controlar la respuesta al tratamiento. La administración de ácido fólico podría enmascarar un cuadro de anemia perniciosa, pues aunque el estado hematínico se normalice, pueden persistir las manifestaciones neurológicas. La ingestión de alcohol puede incrementar la absorción del hierro y su almacenamiento hepático, incrementando así el riesgo de toxicidad. Si hay deterioro significativo de la función hepática o renal puede ocurrir acumulación de hierro. Trastornos inflamatorios intestinales (enteritis, colitis, diverticulitis) o

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

enfermedad ácido-péptica pueden deteriorar su condición al recibir preparados orales con hierro.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos y niños mayores de 12 años: Una cápsula diaria por vía oral, pudiendo aumentarse a dos en caso que el médico lo estime conveniente.

Vía de administración: Oral.

Interacciones:

Interacciones de fumarato ferroso

Interacciones con tetraciclinas disminuyendo la concentración sérica de ambos. No debe administrarse concomitantemente con cloranfenicol, ya que la respuesta terapéutica al hierro puede retardarse. Las preparaciones antiácidas también disminuyen la acción terapéutica del hierro. A su vez, el hierro disminuye la acción terapéutica de la penicilamina.

Interacciones de cianocobalamina

Las fórmulas con potasio de liberación prolongada pueden reducir la absorción de vitamina B12 en el tracto gastrointestinal, como también los aminosalicilatos, colestiramina, colchicina y neomicina. El ácido ascórbico puede inactivar la vitamina B12. El uso simultáneo con cloranfenicol puede antagonizar la respuesta hematopoyética a la vitamina B12.

Interacciones de ácido fólico

La administración prolongada de fenitoína ocasiona una deficiencia en ácido fólico en el 27-91% de los pacientes, produciéndose anemia megaloblástica en el 1% de los pacientes tratados. Se supone que esto es debido a un aumento del catabolismo del folato, malabsorción del ácido fólico o destrucción del mismo por una inducción enzimática provocada por la fenitoína. Algunas observaciones parecen indicar que los efectos anticonvulsivos de la fenitoína se reducen parcialmente como resultado de la disminución de las concentraciones de ácido fólico. La administración de ácido fólico, por otra parte, ocasiona un aumento del metabolismo de la fenitoína y una disminución de las concentraciones plasmáticas de este fármaco, debido al aumento del metabolismo y la una redistribución en el cerebro y el líquido cefalorraquídeo. La adición de ácido fólico resulta en un aumento del metabolismo de la fenitoína con una disminución paralela de sus concentraciones en sangre y en el LCR. Puede producirse un aumento clínicamente significativo en la actividad

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

convulsiva, en particular cuando se utilizan dosis de ácido fólico 4 mg/día. Se desconoce el impacto clínico de dosis de ácido fólico de 1mg/día o menos sobre la epilepsia contralada, aunque esta dosis parece ser aceptable para la mayoría de los clínicos. El uso concomitante de cloramfenicol y ácido fólico puede antagonizar la respuesta hematológica al ácido fólico. La respuesta hematológica al ácido fólico deberá ser, por tanto, monitorizada en los pacientes tratados con este antibiótico. La administración crónica de colestiramina puede interferir con la absorción del ácido fólico. Los pacientes tratados con ambos fármacos deberán recibir el ácido fólico 1 hora antes o 4-6 horas después de la colestiramina.

Los antagonistas del ácido fólico como el metotrexato, la pirimetamina, el triamterene o el trimetoprim, inhiben la dihidrofolato reductasa y por lo tanto la acción del ácido fólico, especialmente si se utilizan en grandes dosis o durante períodos prolongados. Por el contrario, el ácido fólico puede reducir la toxicidad del metotrexato cuando este se administra en dosis adecuadas para el tratamiento de la artritis reumatoide. En un estudio controlado por placebo, grupos de pacientes con artritis reumatoide tratados con metotrexato recibieron ácido fólico en dosis de 5 mg/semana, 27.5 mg/semana o placebo. Ambos grupos tratados con el ácido fólico mostraron menos efectos tóxicos producidos por el metotrexato que el grupo tratado con placebo sin pérdida de eficacia del metotrexato.

Algunas evidencias sugieren que la administración de ácido fólico a pacientes con leucemia tratados con pirimetamina para combatir una infección por *Pneumocystis carinii* ocasiona una exacerbación de los síntomas de la leucemia. También se ha comunicado que el ácido fólico interfiere con la acción de la pirimetamina en el tratamiento de la toxoplasmosis. No se conocen bien las implicaciones clínicas de esta interacción

Interacciones de ácido ascórbico

La administración concomitante de ácido ascórbico y desferoxamina puede aumentar la toxicidad del hierro y causar descompensación cardíaca, en ancianos. La evidencia sugiere que estos efectos tienen lugar cuando se administran dosis de ácido ascórbico de 500 mg al día o más. La administración de la dosis de ácido ascórbico 1-2 horas después de la desferoxamina es suficiente, por lo general, para evitar esta reacción. En grandes dosis, el ácido ascórbico puede bajar el pH urinario causando la reabsorción tubular de muchos compuestos ácidos. Por el contrario, los compuestos de carácter básico pueden mostrar una

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

reabsorción reducida. En grandes dosis, el ácido ascórbico puede acelerar la excreción renal de la mexiletina.

La absorción del hierro no-hemo (fundamentalmente de las plantas) por el tracto digestivo depende de que el hierro se encuentre en su estado reducido. El ácido ascórbico, por sus propiedades antioxidantes mantiene el hierro como hierro ferroso y, por lo tanto aumenta la absorción de este elemento, aumento que puede llegar a ser del 10% y que ocurre con grandes dosis de vitamina C, de 500 mg o más. Algunos pacientes pueden beneficiarse de este efecto, recibiendo una dosis de ácido ascórbico con el suplemento de hierro en forma de sales ferrosas o de complejos de hierro-polisacáridos.

Se ha observado que la coadministración de ácido ascórbico en dosis de 2 g reduce substancialmente las AUCs del propranolol, disminuyendo también su efecto bradicárdico. Como al mismo tiempo se observó una reducción en la excreción de los metabolitos del propranolol se ha postulado que el ácido ascórbico reduce la biodisponibilidad del beta-bloqueante. Hasta que se disponga de una mayor información, los clínicos deben ser advertidos acerca de esta interacción. Existen informes que describen que grandes dosis de ácido ascórbico (más de 5 g/día) pueden reducir los efectos anticoagulantes de la warfarina. No obstante, no parecen necesarias intervenciones clínicas a menos que se consuman grandes dosis de ácido ascórbico.

Efectos adversos:

Efectos adversos de fumarato ferroso

Las dosis terapéuticas orales pueden producir ocasionalmente diarrea, constipación, náuseas y/o dolor epigástrico en aproximadamente el 20% de los pacientes. Esta situación puede mejorar bastante, ingiriendo el hierro después de las comidas, así como reduciendo las dosis o aumentando la cantidad de veces que se pueda ingerir. Cantidades excesivas de hierro pueden ocasionar una acción corrosiva del aparato digestivo.

Efectos adversos de cianocobalamina

Rara vez produce toxicidad en individuos con función renal normal. Puede producir rash cutáneo o prurito, sibilancias (reacción anafiláctica después de la administración parenteral). Los aminosalicilatos disminuyen la absorción de la cianocobalamina; altas dosis de vitamina C pueden destruir a la B12; el cloranfenicol impide el efecto terapéutico de la B12 en el tratamiento de la anemia; la colestiramina, la colchicina, la

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

neomicina por vía oral y el potasio en formas de liberación prolongada disminuyen la absorción de la cianocobalamina; las dosis elevadas de ácido fólico disminuyen la concentración de vitamina B12 en sangre. En los pacientes con psoriasis, la vitamina B12 puede ocasionar agravación de los síntomas. Riesgo de complicaciones tromboembólicas, en razón de la producción temporaria excesiva de trombocitos.

Efectos adversos de ácido fólico

En casos excepcionales se han observado reacciones alérgicas consistentes en erupciones, prurito, eritema, broncoespasmo, molestias gastrointestinales como náuseas y anorexia. Con dosis elevadas superiores a 15 mg diarios durante tratamientos prolongados se han descrito casos de irritabilidad, confusión y depresión mental.

Efectos adversos de ácido ascórbico

En pacientes susceptibles, se ha reportado la aparición de litiasis renal por oxalato de calcio cuando se consumen dosis muy elevadas de ácido ascórbico (mayores a 9 gramos diarios). Debe restringirse el consumo de ácido ascórbico en pacientes con insuficiencia renal crónica tratados bajo hemodiálisis y en aquellos pacientes con litiasis renal recurrente. En algunos casos el ácido ascórbico puede provocar gastritis, náusea, vómito, cefalea, diarrea de tipo osmótico, cólicos abdominales, comezón, fatiga y somnolencia.

Norma Farmacológica 17.2.0.0.N50

Condición de Venta: Bajo fórmula médica.

Los reportes e informes de farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales - Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.4.7. EDARBI CLD

Expediente : 20054404
Radicado : 2012121253
Fecha : 2012/10/11
Interesado : Takeda S.A.S.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Composición: Cada tableta contiene azilsartan medoxomilo + clortalidona 20 mg / 12.5 mg, 40mg / 12.5 mg, 80 mg / 12.5 mg, 40 mg / 25 mg.

Forma farmacéutica: Tableta.

Indicaciones: Indicado para el tratamiento de la hipertensión moderada a grave, Edarbi CLD se puede usar como terapia inicial si es probable que el paciente necesite varios fármacos para lograr el control de la presión arterial.

Contraindicaciones: Edarbi CLD está contraindicado en pacientes con anuria y/o hipersensibilidad a los fármacos.

Precauciones y advertencias: Si se detecta embarazo, se debe interrumpir la administración de Edarbi CLD lo antes posible.

En casos poco frecuentes (probablemente menos de un embarazo en cada mil), no se dispone de un fármaco alternativo que actúe sobre el sistema renina-angiotensina. En esos casos, se debe informar a la madre sobre los posibles peligros para el feto y se deben realizar exámenes por ultrasonido seriales para evaluar el ambiente intraamniótico.

Los pacientes con reducción de volumen y/o sal, puede aparecer hipotensión sintomática después de iniciar el tratamiento con Edarbi CLD.

Los pacientes con deterioro de la función renal pueden presentar efectos acumulativos del fármaco. Si se vuelve evidente un deterioro renal progresivo, es necesario volver a evaluar con cuidado el tratamiento con Edarbi CLD y considerar la suspensión o interrupción de la terapia diurética.

Como en todos los diuréticos Tiazidicos se debe tener precaución con el desarrollo de desequilibrios electrolíticos como hipopotasemia, hiponatremia, hipopotasemia y déficit de cloruros

Debido al potencial de efectos adversos sobre el bebé lactante, se debe decidir entre interrumpir la lactancia o interrumpir el fármaco, según la importancia del fármaco para la madre.

Dosificación y grupo etario: La dosis inicial habitual de Edarbi CLD es de 20/12.5 mg o 40/12.5 mg, tomada por vía oral una vez al día (cada 24 horas). La mayor parte del efecto antihipertensivo es evidente en 1-2 semanas y, por consiguiente, es posible aumentar la dosis después de 2-4 semanas, según sea necesario para controlar la presión arterial. La dosis máxima eficaz de Edarbi CLD es de 40/25 mg.

No se ha establecido ni la seguridad ni la eficacia de Edarbi CLD en pacientes pediátricos menores de 18 años.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Vía de administración: Oral.

Interacciones: En los pacientes de edad avanzada con reducción del volumen (incluso los que están en tratamiento diurético) o los que tienen función renal comprometida, la coadministración de NSAID, incluso inhibidores selectivos de la COX-2, con antagonistas del receptor de la angiotensina II, incluso azilsartan, pueden causar deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda. Normalmente, estos efectos son reversibles. Vigile periódicamente la función renal en los pacientes en terapia con azilsartan y NSAID.

El efecto antihipertensivo de los antagonistas del receptor de la angiotensina II, incluso azilsartan, se puede atenuar con NSAID, incluso inhibidores selectivos de la COX-2.

Efectos Adversos: Las reacciones adversas más comunes son: Mareo, Fatiga, hipotensión, síncope, elevación de las concentraciones de creatinina
Las reacciones adversas menos comunes son: anemia, palpitaciones, taquicardia, vértigo, visión borrosa, molestia abdominal, dolor abdominal superior, estreñimiento, diarrea, boca seca, náuseas, vómito, astenia, dolor de pecho, edema periférico, hipercalemia, hiponatremia, artralgia, dolor en extremidades, disfunción renal, disfunción eréctil, tos, disnea, hiperhidrosis, hipotensión ortostática.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

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

- Evaluación farmacológica de la asociación de Azilsartan Medoximilo + Clortalidona en las concentraciones de 20 mg / 12.5 mg, 40 mg / 12.5 mg, 80 mg / 12.5 mg, 40 mg / 25 mg.
- Información para prescribir Versión: 01-121002.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que no es adecuado evaluar esta solicitud por cuanto otro producto con el principio activo AZILSARTAN MEDOXIMILO, previamente, ya estaba en proceso de evaluación con fines de obtener protección de datos a la luz del Decreto 2085 de 2002 (Acta No. 52 de 2012, numeral 3.1.1.4).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

3.1.4.8. STAMYL GAS

Expediente : 20055055
Radicado : 2012127882
Fecha : 2012/10/26
Interesado : Farma de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene pancreatina 300 mg y simeticona 100 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas.

Indicaciones: Alivio temporal y sintomático de los trastornos digestivos por deficiencia de enzimas digestivas y sales biliares. Antiflatulento.

Contraindicaciones: Obstrucción del tracto biliar, pancreatitis, hepatitis severa y estenosis gastrointestinal.

Precauciones y advertencias: Si está embarazada, en periodo de lactancia o en caso de dolor abdominal, náuseas, vomito o estreñimiento consulte a su médico. Si los síntomas persisten consulte a su médico.

Vía de administración: Oral.

Efectos adversos: Se han reportado casos de hipersensibilidad que Tipo rash, lagrimeo así como reacciones alérgicas intestinales. La excesiva dosificación puede producir diarrea. Dosis muy elevadas se han relacionado con hiperuricosuria e hiperuricemia. La retención de la tableta en la boca puede causar irritación de la mucosa oral pudiéndose producir ulceraciones y estomatitis.

Condición de Venta: Venta Libre.

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación de Pancreatina 3NF 300 mg y Simeticona 100 mg.
- Inclusión en la norma farmacológica 8.1.4.0.N10.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar el producto:

Composición: Cada tableta recubierta contiene pancreatina 300 mg y simeticona 100 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas.

Únicamente con las siguientes indicaciones: Alivio temporal y sintomático de los trastornos digestivos por deficiencia de enzimas digestivas. Antiflatulento.

Contraindicaciones: Obstrucción del tracto Biliar, pancreatitis, hepatitis severa y estenosis gastrointestinal.

Precauciones y advertencias: Si está embarazada, en periodo de lactancia o en caso de dolor abdominal, náuseas, vomito o estreñimiento consulte a su médico. Si los síntomas persisten consulte a su médico.

Efectos adversos: Se han reportado casos de hipersensibilidad que tipo rash, lagrimeo así como reacciones alérgicas intestinales. La excesiva dosificación puede producir diarrea. Dosis muy elevadas se han relacionado con hiperuricosuria e hiperuricemia. La retención de la tableta en la boca puede causar irritación de la mucosa oral pudiéndose producir ulceraciones y estomatitis.

Dosificación: 1 tableta recubierta con cada comida.

Condición de Venta: Venta sin fórmula médica.

Norma farmacológica 8.1.6.0.N20

Los reportes e informes de farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales - Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004

3.1.4.9. CALCIO 600 mg, VITAMINA D3 400 UI, MAGNESIO 50 mg, ZINC 7,5 mg, MANGANESO 1,8 mg, COBRE 0,5 mg

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Expediente : 20055024
Radicado : 2012127618
Fecha : 2012/10/26
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene calcio 600 mg, vitamina D3 400 UI, magnesio 50 mg, zinc 7,5 mg, manganeso 1,8 mg, cobre 0,5 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Indicaciones: Coadyuvante en el manejo preventivo de deficiencias orgánicas de calcio, vitamina D y minerales, prevención y tratamiento de la osteoporosis.

Contraindicaciones: Insuficiencia renal. Hipercalcemia, hipercalciuria. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

Precauciones y advertencias: Adminístrese con precaución en pacientes con litiasis o insuficiencia renal y en pacientes con diabetes o alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. Evítese la administración concomitante con digitálicos. Manténgase fuera del alcance de los niños. No exceda la dosis recomendada.

Dosificación y Grupo Etario: Una o dos tabletas diarias con comida o según indicación médica.

Vía de administración: Oral.

Interacciones: Se debe consultar al médico antes de consumir este producto si se está consumiendo o recientemente se ha consumido medicamentos tales como fluoroquinolonas, tetraciclina o levotiroxina.

Efectos Adversos: Gastrointestinal: Distensión abdominal, Dolor abdominal, constipación, diarrea, eructos, flatulencia, náusea, vómito.

Metabolismo y trastornos nutricionales: Hipercalcemia

Renal y trastornos urinarios: Hipercalciuria, nefrolitiasis.

Condición de Venta: Venta Libre.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Indicaciones, Contraindicaciones, Advertencias, Precauciones, Interacciones, Posología.
- Condición de Venta
- Información para prescribir (SPC) versión 1.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar el producto de la referencia:

Composición: Cada tableta recubierta contiene calcio 600 mg, vitamina D3 400 UI, magnesio 50 mg, zinc 7,5 mg, manganeso 1,8 mg, cobre 0,5 mg.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Indicaciones: Coadyuvante en el manejo preventivo de deficiencias orgánicas de calcio, vitamina D y minerales, prevención y tratamiento de la osteoporosis.

Contraindicaciones: Insuficiencia renal. Hipercalcemia, hipercalciuria. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

Precauciones y advertencias: Adminístrese con precaución en pacientes con litiasis o insuficiencia renal y en pacientes con diabetes o alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. Evítese la administración concomitante con digitálicos. Manténgase fuera del alcance de los niños. No exceda la dosis recomendada.

Dosificación y grupo etario: Una o dos tabletas diarias con comida o según indicación médica.

Vía de administración: Oral.

Interacciones: Se debe consultar al médico antes de consumir este producto si se está consumiendo o recientemente se ha consumido medicamentos tales como fluoroquinolonas, tetraciclina o levotiroxina.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Efectos adversos:

Gastrointestinal: Distensión abdominal, Dolor abdominal, constipación, diarrea, eructos, flatulencia, náusea, vómito.

Metabolismo y trastornos nutricionales: Hipercalcemia Renal y trastornos urinarios: Hipercalciuria, nefrolitiasis.

Norma farmacológica: 8.2.6.0.N20

Condición de Venta: Venta sin fórmula médica.

Se recomienda aprobar la Información para prescribir (SPC) versión 1, para el producto de la referencia.

Los reportes e informes de farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales - Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.4.10. TARIPEL

Expediente : 20054839
Radicado : 2012126044
Fecha : 2012/10/23
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición: Cada g de gel contiene clindamicina base 10 mg (1.0 %) (como clindamicina fosfato 1.2 % + tretinoína 0,25 mg (0,025 %).

Forma farmacéutica: Gel tópico.

Indicaciones: Tratamiento tópico del acné vulgar en pacientes de 12 años o mayores.

Contraindicaciones: Pacientes con enteritis regional, colitis ulcerosa, o antecedentes de colitis asociada a antibióticos. Antecedentes de hipersensibilidad a sus principios activos o alguno de sus excipientes.
Embarazo y lactancia.

Precauciones y advertencias:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Colitis: Se ha demostrado que la clindamicina se puede absorber sistémicamente después del uso tópico. Diarrea, diarrea sanguinolenta y colitis, incluyendo colitis pseudomembranosa, han sido reportados con el uso de clindamicina tópica. Si se produce diarrea significativa, Taripel Gel Tópico debe interrumpirse.

La colitis severa ha ocurrido después de la administración oral o parenteral de la clindamicina, y se puede iniciar aún varias semanas después del cese de la terapia. Los agentes antiperistálticos tales como los opiáceos y el difenoxilato con atropina pueden prolongar y/o empeorar la colitis severa. La colitis grave puede causar la muerte.

Los estudios indican una toxina producida por el clostridium, es una causa primaria de la colitis asociada a antibióticos. La colitis se caracteriza generalmente por diarrea grave persistente, dolor abdominal severo y puede estar asociada a deposiciones mucosanguinolentas. Los coprocultivos para Clostridium difficile y el análisis de heces para la toxina de C. difficile pueden ser útiles para el diagnóstico.

Exposición ambiental a la luz ultravioleta:

La exposición a la luz solar, incluyendo las lámparas solares, se deben evitar durante el uso del gel, y los pacientes con quemaduras solares deben ser advertidos de no utilizar el producto hasta que estén completamente recuperados, debido a una mayor susceptibilidad a la luz solar como consecuencia de la utilización de la Tretinoína. Los pacientes que por su ocupación o que tienen hipersensibilidad al sol, deben tener medidas especiales de protección a la exposición solar. Se recomiendan el uso diario de protectores solares y ropa protectora por ejemplo, sombreros. Los fenómenos meteorológicos extremos, como el viento o el frío, también pueden ser irritantes para los pacientes en tratamiento con el Gel.

Dosificación y grupo etario: Taripel Gel Tópico se debe aplicar una vez al día por la tarde, frotando suavemente el medicamento para cubrir ligeramente el área afectada. Aproximadamente una cantidad del tamaño de un guisante serán necesarios para cada aplicación. Evite la aplicación en los ojos, labios y mucosas.

Vía de administración: Gel tópico.

Interacciones: Eritromicina: Taripel Gel Tópico no debe ser utilizado en combinación con productos que contienen eritromicina debido a un posible antagonismo con el componente de Clindamicina. Los estudios in vitro han

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

demostrado antagonismo entre estos dos antimicrobianos. El significado clínico de este antagonismo in vitro no se conoce.

Agentes bloqueantes neuromusculares: La Clindamicina se ha demostrado que tienen propiedades de bloqueo neuromuscular que pueden potenciar la acción de otros bloqueantes neuromusculares. Por lo tanto, este Gel debe utilizarse con precaución en pacientes que reciben dichos agentes.

Efectos adversos: Reacciones adversas en estudios clínicos
Los estudios clínicos en pacientes de 12 años de edad o más con acné vulgar y tratados con dosis de una vez al día por la noche durante 12 semanas, las reacciones adversas que se notificaron en = 1% de los pacientes tratados con el gel: eritema, resequedad, irritación, exfoliación, prurito, quemadura solar, dermatitis en el sitio de aplicación.

Condición de Venta: Fórmula médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluación de la nueva asociación de clindamicina Base 1.0 % + tretinoína 0.025%, para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar el producto de la referencia:

Composición: Cada g de gel contiene clindamicina base 10 mg (1.0 %) como clindamicina fosfato 1.2 % + tretinoína 0,25 mg (0,025 %).

Forma farmacéutica: Gel tópico.

Únicamente con la indicación: Alternativo en el tratamiento tópico del acné vulgar en pacientes de 12 años o mayores.

Contraindicaciones: Pacientes con enteritis regional, colitis ulcerosa, o antecedentes de colitis asociada a antibióticos. Antecedentes de hipersensibilidad a sus principios activos o alguno de sus excipientes. Embarazo y lactancia.

Precauciones y advertencias:

Colitis: Se ha demostrado que la Clindamicina se puede absorber sistémicamente después del uso tópico. Diarrea, diarrea sanguinolenta y

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

colitis, incluyendo colitis pseudomembranosa, han sido reportados con el uso de Clindamicina tópica. Si se produce diarrea significativa, Taripel Gel Tópico debe interrumpirse.

La colitis severa ha ocurrido después de la administración oral o parenteral de la clindamicina, y se puede iniciar aún varias semanas después del cese de la terapia. Los agentes antiperistálticos tales como los opiáceos y el difenoxilato con atropina pueden prolongar y/o empeorar la colitis severa. La colitis grave puede causar la muerte.

Los estudios indican una toxina producida por el clostridium, es una causa primaria de la colitis asociada a antibióticos. La colitis se caracteriza generalmente por diarrea grave persistente, dolor abdominal severo y puede estar asociada a deposiciones mucosanguinolentas. Los coprocultivos para *Clostridium difficile* y el análisis de heces para la toxina de *C. difficile* pueden ser útiles para el diagnóstico.

Exposición ambiental a la luz ultravioleta: La exposición a la luz solar, incluyendo las lámparas solares, se deben evitar durante el uso del gel, y los pacientes con quemaduras solares deben ser advertidos de no utilizar el producto hasta que estén completamente recuperados, debido a una mayor susceptibilidad a la luz solar como consecuencia de la utilización de la Tretinoína. Los pacientes que por su ocupación o que tienen hipersensibilidad al sol, deben tener medidas especiales de protección a la exposición solar. Se recomiendan el uso diario de protectores solares y ropa protectora por ejemplo, sombreros. Los fenómenos meteorológicos extremos, como el viento o el frío, también pueden ser irritantes para los pacientes en tratamiento con el gel.

Dosificación y Grupo Etario: Taripel Gel Tópico se debe aplicar una vez al día por la tarde, frotando suavemente el medicamento para cubrir ligeramente el área afectada. Aproximadamente una cantidad del tamaño de un guisante serán necesarios para cada aplicación. Evite la aplicación en los ojos, labios y mucosas.

Vía de administración: Tópica.

Interacciones: Eritromicina: Taripel Gel Tópico no debe ser utilizado en combinación con productos que contienen eritromicina debido a un posible antagonismo con el componente de Clindamicina. Los estudios in

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

in vitro han demostrado antagonismo entre estos dos antimicrobianos. El significado clínico de este antagonismo in vitro no se conoce.

Agentes bloqueantes neuromusculares: La Clindamicina se ha demostrado que tienen propiedades de bloqueo neuromuscular que pueden potenciar la acción de otros bloqueantes neuromusculares. Por lo tanto, este Gel debe utilizarse con precaución en pacientes que reciben dichos agentes

Efectos adversos:

Reacciones adversas en estudios clínicos. Los estudios clínicos en pacientes de 12 años de edad o más con acné vulgar y tratados con dosis de una vez al día por la noche durante 12 semanas, las reacciones adversas que se notificaron en = 1% de los pacientes tratados con el gel: eritema, resequedad, irritación, exfoliación, prurito, quemadura solar, dermatitis en el sitio de aplicación.

Condición de Venta: Venta bajo fórmula médica

Norma Farmacológica: 13.1.15.0.N10

Los reportes e informes de farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales - Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

- 3.1.4.11. TRIPLEXOR 2,5 mg/0,625 mg/5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA.
- TRIPLEXOR 5 mg/1,25 mg/5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA.
- TRIPLEXOR 5 mg/1,25 mg/10 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA.
- TRIPLEXOR 10 mg/2,5 mg/5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA.
- TRIPLEXOR 10 mg/2,5 mg/10 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA.

Expediente : 20056572
 Radicado : 2012144448
 Fecha : 2012/12/06
 Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
 Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
 Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Composición:

- Cada comprimido recubierto con película contiene 1,6975 mg de perindopril (correspondiente a 2,5 mg de perindopril arginina), 0,625 mg de Indapamida y 6,935 mg de besilato de amlodipino (correspondiente a 5 mg de la base).
- Cada comprimido recubierto con película contiene 3,395 mg de perindopril (correspondiente a 5 mg de perindopril arginina), 1,25 mg de Indapamida y 6,935 mg de besilato de amlodipino (correspondiente a 5 mg de la base)].
- Cada comprimido recubierto con película contiene 3,395 mg de Perindopril (correspondiente a 5 mg de perindopril arginina), 1,25 mg de Indapamida y 13,870 mg de besilato de amlodipino (correspondiente a 10 mg de la base)].
- Cada comprimido recubierto con película contiene 6,790 mg de perindopril (correspondiente a 10 mg de perindopril arginina), 2,5 mg de Indapamida y 6,935 mg de besilato de amlodipino (correspondiente a 5 mg de la base)].
- Cada comprimido recubierto con película contiene 6,790 mg de perindopril (correspondiente a 10 mg de perindopril arginina), 2,5 mg de Indapamida y 13,870 mg de besilato de amlodipino (correspondiente a 10 mg de la base).

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos con película.

Indicaciones: Triplexor está indicado como terapia de sustitución para el tratamiento de la hipertensión idiopática en pacientes ya controlados con la asociación de Perindopril/Indapamida y Amlodipino, administrados en la misma dosis.

Contraindicaciones: Perindopril/Indapamida:

- Pacientes dializados
- Pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada y no tratada
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min)
- Insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina menor de 60 ml/min) si se administran dosis de Triplexor que contengan 10 mg/2,5 mg de la asociación Perindopril/Indapamida (es decir, Triplexor 10 mg/2,5 mg/5 mg y 10 mg/2,5 mg/10 mg).

Perindopril:

- Hipersensibilidad al Perindopril o a cualquier otro inhibidor de la ECA (enzima convertidora de angiotensina)
- Antecedentes de angioedema (edema de Quincke) relacionados con un tratamiento previo con un inhibidor de la ECA
- Angioedema hereditario/idiopático

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Segundo y tercer trimestres del embarazo

Indapamida:

- Hipersensibilidad a la Indapamida o a cualquier otra sulfamida
- Encefalopatía hepática
- Insuficiencia hepática grave
- Hipopotasemia
- Como norma general, no se recomienda la asociación de este medicamento con fármacos no antiarrítmicos que produzcan taquicardia helicoidal (*torsades de pointes*)
- Lactancia

Amlodipino:

- Hipersensibilidad al Amlodipino o a los derivados dihidropiridínicos,
- Hipotensión grave,
- Choque, incluido el choque cardiógeno,
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (p. ej., estenosis aórtica de grado alto),
- Insuficiencia cardíaca con inestabilidad hemodinámica después de un infarto agudo de miocardio.

Triplexor:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los excipientes.

Toda contraindicación a cualquiera de los componentes se aplicará también a la asociación fija de Triplexor.

Precauciones y advertencias: Todas las advertencias relacionadas con cada uno de los componentes, que se indican a continuación, registrarán también para la asociación fija de Triplexor.

Advertencias especiales:

Litio:

Perindopril/Indapamida:

No suele recomendarse la combinación de litio con la asociación de Perindopril/Indapamida.

Neutropenia/agranulocitosis

Perindopril

Se ha notificado neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. En pacientes con función renal

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

normal y sin otras complicaciones, raramente se presenta neutropenia. El Perindopril debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con colagenosis vascular, terapia inmunosupresora, tratamiento con alopurinol o procainamida, o una combinación de estos factores de riesgo, especialmente si hay una alteración renal previa. Algunos de estos pacientes desarrollaron infecciones graves, de los cuales unos pocos no respondieron a una terapia antibiótica intensiva. Si se utiliza Perindopril en este tipo de pacientes, se recomienda un seguimiento periódico de la fórmula leucocitaria y se deberá dar instrucciones a los pacientes para que comuniquen cualquier signo de infección (p. ej., dolor de garganta, fiebre).

Hipersensibilidad/angioedema Perindopril

Se ha descrito en raras ocasiones edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, incluyendo Perindopril. Esto puede producirse en cualquier momento del tratamiento. En estos casos, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Perindopril y se debe establecer un seguimiento adecuado para asegurar una completa resolución de los síntomas antes de dar de alta al paciente. En aquellos casos en los que la inflamación se limitaba a la cara y los labios, el cuadro clínico desapareció generalmente sin tratamiento, aunque los antihistamínicos fueron útiles para aliviar los síntomas.

El angioedema asociado a un edema laríngeo puede ser mortal. Cuando haya una afectación de la lengua, la glotis o la laringe que pueda provocar una obstrucción de las vías respiratorias, deberá administrarse inmediatamente un tratamiento adecuado que puede incluir una inyección subcutánea de solución de epinefrina 1:1.000 (0,3 ml a 0,5 ml) y/o otras medidas para asegurar unas vías respiratorias permeables.

Se ha descrito una mayor incidencia de casos de angioedema en pacientes de raza negra tratados con IECA en comparación con pacientes de raza no negra.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con la toma de IECA pueden tener un mayor riesgo de angioedema mientras reciben un IECA.

Se ha descrito raramente angioedema intestinal en pacientes tratados con IECA. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos); en algunos casos no hubo angioedema facial previo y los niveles de esterasa C-1 eran normales. El angioedema se diagnosticó mediante diversos procedimientos incluyendo TAC abdominal, ecografía o cirugía, y los síntomas

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

revirtieron tras interrumpir el tratamiento con el IECA. El angioedema intestinal deberá incluirse en el diagnóstico diferencial de los pacientes tratados con IECA que presenten dolor abdominal.

Reacciones anafilácticas durante desensibilización

Perindopril

Se han comunicado casos aislados de pacientes que experimentaron reacciones anafilactoides prolongadas con amenaza vital mientras recibían IECA durante tratamientos de desensibilización con veneno de himenópteros (abejas, avispas). Los IECA se deben utilizar con precaución en pacientes alérgicos tratados con desensibilización y deben evitarse en aquellos que sigan inmunoterapia con venenos. Sin embargo, estas reacciones se pueden evitar mediante la retirada temporal del IECA, durante al menos 24 horas antes del tratamiento, en aquellos pacientes que requieren IECA y desensibilización.

Reacciones anafilácticas durante aféresis de LDL

Perindopril

Raramente se han notificado reacciones anafilactoides con amenaza vital en pacientes tratados con IECA durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con sulfato de dextrano. Estas reacciones se evitaron mediante la suspensión temporal del tratamiento con el IECA antes de cada aféresis.

Pacientes hemodializados

Perindopril

Se han descrito reacciones anafilactoides en pacientes dializados con membranas de alto flujo (p. ej., AN 69®) y tratados simultáneamente con un IECA. En estos pacientes se deberá considerar el uso de otro tipo de membrana de diálisis u otro agente antihipertensivo de diferente clase.

Diuréticos ahorradores de potasio, sales de potasio

Perindopril

La combinación de Perindopril con diuréticos ahorradores de potasio, sales de potasio, no está generalmente recomendada.

Embarazo

Perindopril

No debe iniciarse durante el embarazo el tratamiento con IECA. A menos que la continuación del tratamiento con IECA se considere indispensable, las pacientes que planeen un embarazo deben ser cambiadas a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se confirma el embarazo, el tratamiento

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

con IECA debe interrumpirse inmediatamente y, si se considera adecuado, iniciarse un tratamiento alternativo.

Encefalopatía hepática

Indapamida:

En caso de afectación hepática, los diuréticos tiazídicos y afines pueden inducir una encefalopatía hepática. En este caso, se debe suspender inmediatamente la administración del diurético.

Fotosensibilidad

Indapamida

Se han descrito casos de reacciones de fotosensibilidad con tiazidas y diuréticos tiazídicos relacionados. Si la reacción de fotosensibilidad aparece durante el tratamiento, se recomienda la interrupción del tratamiento. Si se considera necesaria una readministración del diurético, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a la radiación artificial UVA.

Dosificación y Grupo Etario: Un comprimido recubierto con película de Triplexor al día, en una toma única, preferentemente por la mañana y antes del desayuno.

La asociación de dosis fija no es adecuada para el tratamiento inicial.

Si se precisa un cambio posológico, se puede modificar la dosis de Triplexor o ajustar por separado los componentes de la asociación libre.

Población especial

Pacientes con insuficiencia renal

El tratamiento está contraindicado en la insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min).

La administración de Triplexor en dosis de 10 mg/2,5 mg/5 mg y 10 mg/2,5 mg/10 mg está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-60 ml/min).

El seguimiento médico habitual incluye el control periódico de la creatinina y del potasio.

Pacientes de edad avanzada

La eliminación de Perindoprilato se reduce en los pacientes de edad avanzada. Se puede tratar con Triplexor a pacientes de edad avanzada si lo permite su función renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Triplexor está contraindicado en la insuficiencia hepática grave.

Triplexor debe administrarse con cautela en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, puesto que no se han establecido las recomendaciones posológicas del Amlodipino.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Triplexor en niños y adolescentes. No se dispone de datos.

Vía de administración: Para administración oral

Interacciones:

Componente	Interacción conocida con el producto siguiente	Interacción con otro medicamento
Perindopril Indapamida	/ Litio	Durante la administración concomitante de litio con IECA se han notificado aumentos reversibles en las concentraciones séricas de litio y toxicidad. El uso concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar aún más los niveles de litio e intensificar el riesgo de toxicidad del litio con los IECA. No se recomienda el uso asociado de Perindopril e Indapamida con litio, pero si la asociación resulta necesaria, se deberá realizar un seguimiento cuidadoso de los niveles séricos de litio
Perindopril	Diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, triamtereno, solos o asociados), potasio (sales)	Los IECA atenúan la pérdida de potasio inducida por el diurético. Los diuréticos ahorradores de potasio, por ejemplo espironolactona, triamtereno o amilorida, los suplementos de potasio, los inmunosupresores

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



		(p. ej., ciclosporinas), los antagonistas de los receptores de angiotensina o los sucedáneos de la sal que contienen potasio pueden ocasionar un aumento significativo del potasio sérico (potencialmente mortal). Si está indicado el uso concomitante debido a una hipopotasemia documentada, se deberán utilizar con precaución y hacer un seguimiento frecuente del potasio sérico y mediante ECG.
Amlodipino	Dantroleno (infusión)	Se han descrito fibrilación ventricular mortal y colapso cardiovascular en animales en asociación con hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno por vía intravenosa. Dado el riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la coadministración de antagonistas del calcio, como Amlodipino, en pacientes con riesgo de hipertermia maligna, así como durante el tratamiento de hipertermia maligna.
	Pomelo o zumo de pomelo	La biodisponibilidad puede aumentar en algunos pacientes, con lo que se intensifican los efectos antihipertensivos.

Uso concomitante con precauciones especiales de empleo:

Perindopril/ Indapamida/ Amlodipino	Baclofeno	Aumento del efecto antihipertensivo. Si es necesario, vigilar la presión arterial y la función renal y adaptar la posología del antihipertensivo.
Perindopril/	Antiinflamatorios	Cuando los IECA se administran





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Indapamida	no esteroideos (incluyendo ácido acetilsalicílico en dosis altas)	simultáneamente con antiinflamatorios no esteroideos (es decir, ácido acetilsalicílico en dosis antiinflamatoria, inhibidores de la COX-2 y AINE no selectivos), puede tener lugar una reducción del efecto antihipertensivo. El uso concomitante de IECA y AINE puede llevar a un riesgo mayor de empeoramiento de la función renal, incluyendo un posible fallo renal agudo, y un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con una deficiente función renal preexistente. La combinación debe ser administrada con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar suficientemente hidratados y debe considerarse un seguimiento de la función renal después de iniciar el tratamiento concomitante y, posteriormente, de forma periódica.
Perindopril	Antidiabéticos (insulina, sulfamidas hipoglucemiantes)	La utilización de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina puede incrementar el efecto hipoglucémico en diabéticos tratados con insulina o con sulfamidas hipoglucemiantes. La aparición de episodios de hipoglucemia es muy rara (mejora de la tolerancia a la glucosa con la consecuente reducción de los requisitos de insulina).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
 Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
 Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Indapamida	<p>Debido al riesgo de hipopotasemia, la Indapamida debe administrarse con precaución cuando se asocie a medicamentos que inducen taquicardia helicoidal (<i>torsades de pointes</i>), tales como:</p> <ul style="list-style-type: none"> - antiarrítmicos de clase IA (quinidina, hidroquinidina, disopiramida); - antiarrítmicos de clase III (amiodarona, dofetilida, ibutilida, bretilio, sotalol); - algunos neurolépticos (clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina), benzamidas (amisulprida, sulpirida, sultoprida, tiaprida), butirofenonas (droperidol, haloperidol), otros neurolépticos (pimozida); - otras sustancias tales como bepridil, cisaprida, difemanilo, eritromicina i.v., halofantrina, mizolastina, moxifloxacino, pentamidina, esparfloxacino, vincamina i.v., metadona, astemizol, terfenadina. <p>Prevenir la hipopotasemia y, si es necesario, corregirla: vigilancia del intervalo QT.</p>
Anfotericina B (vía i.v.), glucocorticoides y mineralocorticoides (vía sistémica), tetracosactida, laxantes	<p>Aumento del riesgo de hipopotasemia (efecto aditivo). Vigilar la potasemia y, si es necesario, corregirla; tener en cuenta especialmente en caso de terapia con glucósidos cardíacos. Utilizar laxantes no</p>

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
 Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
 Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

	estimulantes	estimulantes.
	Preparados digitálicos	La hipopotasemia favorece los efectos tóxicos de los digitálicos. Vigilancia de la potasemia, ECG y, si es necesario, ajuste del tratamiento.
Amlodipino	Agentes inductores de CYP3A4	No hay datos acerca del efecto de los inductores de CYP3A4 sobre el Amlodipino. El uso concomitante de inductores de CYP3A4 (p. ej., rifampicina, <i>Hypericum perforatum</i>) puede reducir la concentración plasmática de Amlodipino. El Amlodipino debe administrarse con cautela junto con los inductores de CYP3A4.
	Agentes inhibidores de CYP3A4	El uso concomitante de Amlodipino con inhibidores potentes o moderados de CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antimicóticos azólicos, macrólidos como eritromicina o claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede aumentar significativamente la exposición al Amlodipino. La traducción clínica de estas variaciones farmacocinéticas resulta, a veces, más acusada en las personas de edad avanzada. Por tanto, puede ser necesario un seguimiento clínico y el ajuste posológico.

Uso concomitante a tener en consideración:

Perindopril/ Indapamida/ Amlodipino	Antidepresivos de tipo imipramínico (tricíclicos), neurolépticos	Mayor efecto antihipertensivo y mayor riesgo de hipotensión ortostática (efecto aditivo).
---	---	---

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

	otros antihipertensivos	El uso de otros antihipertensivos podría incrementar el efecto antihipertensivo
	Corticoides, tetracosactida	Reducción del efecto antihipertensivo (retención hidrosalina debida a los corticoides).
Perindopril	Alopurinol, citostáticos o inmunosupresores, corticoides por vía sistémica o procainamida	La administración concomitante con IECA puede acentuar el riesgo de leucopenia
	Anestésicos	Los IECA pueden potenciar los efectos hipotensores de algunos anestésicos
	Diuréticos (tiazidas o diuréticos del asa)	El tratamiento previo con diuréticos en dosis altas puede causar hipovolemia y riesgo de hipotensión al iniciar el tratamiento con Perindopril.
	Oro	Raramente se han comunicado reacciones nitritoides (los síntomas incluyen enrojecimiento facial, náuseas, vómitos e hipotensión) en pacientes tratados con oro por vía inyectable (aurotiomalato de sodio) y con tratamiento concomitante con un IECA, incluyendo Perindopril.
Indapamida	Metformina:	Acidosis láctica debida a la metformina, desencadenada por una posible insuficiencia renal funcional relacionada con los diuréticos y, en particular, con los diuréticos del asa. No emplear metformina cuando la creatininemia es mayor de 15 mg/l (135 micromoles/l) en

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
 Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
 Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

	el hombre y 12 mg/l (110 micromoles/l) en la mujer.
Medios de contraste yodados	En caso de deshidratación provocada por los diuréticos, es mayor el riesgo de insuficiencia renal aguda, en particular si se utilizan dosis elevadas de medios de contraste yodados. Se debe hidratar al paciente antes de la administración del producto yodado.
Calcio (sales)	Riesgo de hipercalcemia por disminución de la eliminación urinaria de calcio.
Ciclosporina	Riesgo de aumento de la creatininemia sin modificación de los niveles circulantes de ciclosporina, incluso en ausencia de reducción hidrosalina.

Efectos adversos: Resumen tabulado de reacciones adversas.

Durante el tratamiento, se han observado las reacciones adversas siguientes con Perindopril, Indapamida o Amlodipino, que se ordenan con esta frecuencia: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Categoría sistémica MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Perindopril	Indapamida	Amlodipino
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Agranulocitosis	Muy rara	Muy rara	-
	Anemia aplásica	-	Muy rara	Muy rara
	Pancitopenia	Muy rara	-	-
	Disminución de la hemoglobina y del hematocrito	Muy rara	-	-
	Anemia hemolítica	Muy rara	-	-

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

	en pacientes con deficiencia congénita de G-6PDH			
	Leucopenia	Muy rara	Muy rara	Muy rara
	Neutropenia	Muy rara	-	-
	Anemia hemolítica	Muy rara	Muy rara	-
	Trombocitopenia	Muy rara	Muy rara	Muy rara
	Eosinofilia	No conocida	-	-
Trastornos del sistema inmunitario	Reacciones alérgicas	-	-	Muy rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperpotasemia	No conocida	-	-
	Hiperglucemia	-	-	Muy rara
	Hipercalcemia	-	Rara	-
	Hipoglucemia	No conocida	-	-
	Disminución de potasio con hipopotasemia, particularmente grave en determinadas poblaciones de alto riesgo	-	No conocida	-
	Hiponatremia con hipovolemia causantes de deshidratación e hipotensión ortostática	No conocida	No conocida	-
Trastornos psiquiátricos	Confusión	-	-	Rara
	Insomnio	-	-	Poco frecuente
	Alteraciones del estado de ánimo (incluyendo ansiedad)	-	-	Poco frecuente

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

	Trastornos del estado de ánimo	Poco frecuente	-	-
	Depresión	-	-	Poco frecuente
	Trastornos del sueño	Poco frecuente	-	-
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Frecuente	-	Frecuente
	Cefalea	Frecuente	Rara	Frecuente
	Parestesia	Frecuente	Rara	Poco frecuente
	Vértigo	Frecuente	Rara	-
	Confusión	Muy rara	-	-
	Hipertonía	-	-	Muy rara
	Neuropatía periférica	-	-	Muy rara
	Hipoestesia	-	-	Poco frecuente
	Disgeusia	-	-	Poco frecuente
	Temblor	-	-	Poco frecuente
	Síncope	No conocida	No conocida	Poco frecuente
	Somnolencia	No conocida	-	Frecuente
Trastornos oculares	Alteraciones visuales	Frecuente	-	Poco frecuente
	Diplopía	-	-	Poco frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Acúfenos	Frecuente	-	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Angina de pecho, posiblemente secundaria a hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo	Muy rara	-	-
	Arritmia	Muy rara	Muy rara	Muy rara

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

	(incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)			
	Infarto de miocardio, posiblemente secundario a hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo	Muy rara	-	Muy rara
	Palpitaciones	No conocida	-	Frecuente
	Taquicardia helicoidal (<i>torsades de pointes</i>) (potencialmente mortal)	-	No conocida	-
	Taquicardia	No conocida	-	-
Trastornos vasculares	Rubefacción	-	-	Frecuente
	Hipotensión (y efectos asociados con la hipotensión)	Frecuente	Muy rara	Poco frecuente
	Ictus, posiblemente secundario a hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo	Muy rara	-	-
	Vasculitis	No conocida	-	Muy rara
Trastornos respiratorios, torácicos	Tos	Frecuente	-	Muy rara

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

mediastínicos				
	Disnea	Frecuente	-	Poco frecuente
	Broncospasmo	Poco frecuente	-	-
	Neumonía eosinofílica	Muy rara	-	-
	Rinitis	Muy rara	-	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Frecuente	-	Frecuente
	Anorexia	Frecuente	Frecuente	-
	Estreñimiento	Frecuente	Rara	Poco frecuente
	Diarrea	Frecuente	-	Poco frecuente
	Disgeusia	Frecuente	-	-
	Dispepsia	Frecuente	-	Poco frecuente
	Náuseas	Frecuente	Rara	Frecuente
	Vómitos	Frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
	Sequedad de boca	Frecuente	Rara	Poco frecuente
	Alteraciones del tránsito intestinal	-	-	Poco frecuente
	Hiperplasia gingival	-	-	Muy rara
	Pancreatitis	Muy rara	Muy rara	Muy rara
	Gastritis	-	-	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis	Muy rara	No conocida	Muy rara
	Ictericia	-	-	Muy rara
	Enzimas hepáticas elevadas (compatibles, casi siempre, con colestasis)	-	-	Muy rara
	Función hepática anómala	-	Muy rara	-

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

	Posible aparición de encefalopatía hepática en caso de insuficiencia hepática	-	No conocida	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Edema de Quincke	-	-	Muy rara
	Prurito	Frecuente	-	Poco frecuente
	Erupción cutánea	Frecuente	-	Poco frecuente
	Exantemas maculopapulares	Frecuente	-	-
	Erupciones maculopapulares	-	Frecuente	-
	Urticaria	Poco frecuente	Muy rara	Muy rara
	Angioedema	Poco frecuente	Muy rara	Muy rara
	Reacciones de hipersensibilidad, principalmente dermatológicas, en sujetos predispuestos a reacciones alérgicas y asmáticas	-	Poco frecuente	-
	Alopecia	-	-	Poco frecuente
	Púrpura	-	Poco frecuente	Poco frecuente
	Cambio de color de la piel	-	-	Poco frecuente
	Hiperhidrosis	-	-	Poco frecuente
	Exantema	-	-	Poco frecuente
	Eritema multiforme	Muy rara	-	Muy rara

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

	Síndrome de Stevens-Johnson	-	Muy rara	Muy rara
	Dermatitis exfoliativa	-	-	Muy rara
	Necrólisis epidérmica tóxica	-	Muy rara	-
	Eccema	No conocida	-	-
	Reacciones de fotosensibilidad	No conocida	No conocida	Muy rara
	Posible empeoramiento de un eritematoso sistémico previo	-	No conocida	-
	Penfigoide	No conocida	-	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambres musculares	Frecuente	-	Poco frecuente
	Edema maleolar	-	-	Frecuente
	Artralgia	No conocida	-	Poco frecuente
	Mialgia	No conocida	-	Poco frecuente
	Dolor de espalda	-	-	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal	Poco frecuente	-	-
	Alteraciones de la micción, nicturia, aumento de la frecuencia urinaria	-	-	Poco frecuente
	Insuficiencia renal aguda	Muy rara	-	-
	Fallo renal	-	Muy rara	-
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Impotencia	Poco frecuente	-	Poco frecuente

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

	Ginecomastia	-	-	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Frecuente	-	Poco frecuente
	Fatiga	-	Rara	Frecuente
	Edema	-	-	Frecuente
	Sudoración	Poco frecuente	-	-
	Dolor torácico	No conocida	-	Poco frecuente
	Dolor	-	-	Poco frecuente
	Malestar general	No conocida	-	Poco frecuente
	Edema periférico	No conocida	-	-
	Fiebre	No conocida	-	-
	Exploraciones complementarias	Aumento de peso, disminución de peso	-	-
Elevación de la bilirrubina sérica		Rara	-	-
Elevación de las enzimas hepáticas		Rara	No conocida	-
Aumentos de la urea en sangre y de la creatinina en suero		No conocida	-	-
Prolongación de QT en el electrocardiograma		-	No conocida	-
Aumento de la glucemia		-	No conocida	-
Aumento del ácido úrico en sangre		-	No conocida	-
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y	Caídas	No conocida	-	-

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

complicaciones de procedimientos terapéuticos				
--	--	--	--	--

Condición de Venta: Venta Con Prescripción Médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación.
- Aprobación del Resumen de las Características del Producto Noviembre – 2012.
- Inserto versión Noviembre 2012.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar estudios clínicos con el producto de la referencia que demuestre eficacia y seguridad con respecto a los componentes en forma individual.

3.1.4.12. FLOXIUM®

Expediente : 20055839
 Radicado : 2012136963
 Fecha : 2012/11/20
 Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: 2 g de ranelato de estroncio y 25 µg (1.000 UI) de colecalciferol (vitamina D3).

Forma farmacéutica: Gránulos.

Indicaciones: Tratamiento de la osteoporosis en hombres y en mujeres posmenopáusicas con riesgo de insuficiencia de vitamina D. Protos D reduce el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
 Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
 Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Episodios de tromboembolismo venoso (TEV) actuales o previos, incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar.

Inmovilización permanente o temporal debida p. ej. a recuperación postquirúrgica o reposo prolongado en cama.

Hipercalcemia o hipercalcemia

Hipervitaminosis D.

Precauciones y advertencias:

Ranelato de estroncio

Uso en pacientes con insuficiencia renal

Al no disponer de datos sobre la seguridad ósea entre pacientes con insuficiencia renal grave tratados con ranelato de estroncio, se desaconseja el uso de Protos D si el aclaramiento de creatinina es inferior a 30 ml/min. De conformidad con la buena práctica clínica, se aconseja una evaluación periódica de la función renal de los pacientes con insuficiencia renal crónica. La continuación del tratamiento con Protos D por parte de los pacientes con insuficiencia renal grave se sopesará de manera individual.

Tromboembolia venosa

En los estudios de fase III, controlados con placebo, el tratamiento con ranelato de estroncio se asoció con una mayor incidencia anual de tromboembolia venosa (TEV), incluida la embolia pulmonar. Se ignora la causa de este hallazgo. Protos D está contraindicado en pacientes con antecedentes de episodios de tromboembolismo venoso y debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de TEV.

Cuando se trate a pacientes mayores de 80 años con riesgo de TEV, debe reevaluarse la necesidad de continuar el tratamiento con Protos D.

Se debe interrumpir el tratamiento con Protos D tan pronto como sea posible en el caso de una enfermedad o un proceso que conlleve una inmovilización y tomar las medidas preventivas adecuadas. El tratamiento no debe reiniciarse hasta que la dolencia inicial se ha resuelto y el paciente ha recuperado totalmente la movilidad. Cuando se produce una TEV, el tratamiento con Protos D debe interrumpirse.

Reacciones cutáneas

Con el uso de ranelato de estroncio se han notificado reacciones cutáneas con amenaza vital (síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Se debe advertir a los pacientes de los signos y síntomas y llevar un control cuidadoso de las reacciones cutáneas. El mayor riesgo para la aparición de SSJ o NET está dentro de las primeras semanas de tratamiento y por lo general alrededor de las 3-6 semanas para DRESS.

Si aparecen síntomas o signos de SSJ o NET (ej.: erupción cutánea progresiva a menudo con ampollas o lesiones de la mucosa) o DRESS (ej.: erupción cutánea, fiebre, eosinofilia y afectación orgánica (ej.: adenopatía, hepatitis, nefropatía intersticial, enfermedad pulmonar intersticial)), se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con ranelato de estroncio.

Los mejores resultados en el control del SSJ, NET o DRESS provienen de un diagnóstico precoz y de la interrupción inmediata de cualquier medicamento sospechoso. La retirada temprana se asocia con un mejor pronóstico. El desenlace clínico de DRESS es favorable en la mayoría de los casos tras la interrupción del tratamiento con ranelato de estroncio y tras el inicio de terapia con corticosteroides. La recuperación podría ser lenta y se han notificado recidivas del síndrome en algunos casos tras suspender la terapia con corticosteroides.

Si el paciente ha desarrollado SSJ, NET o DRESS con el uso de ranelato de estroncio, no se debe reiniciar en ningún momento el tratamiento con ranelato de estroncio en este paciente.

Interacción con pruebas analíticas

El estroncio interfiere los métodos colorimétricos para la determinación de las concentraciones sanguíneas y urinarias de calcio. Por eso, en la práctica clínica, para medir con exactitud las concentraciones sanguíneas y urinarias de calcio se requieren métodos de espectrometría de emisión atómica con plasma de acoplamiento inductivo o bien de espectrometría de absorción atómica.

Colecalciferol

La vitamina D₃ puede aumentar la magnitud de hipercalcemia y/o hipercalciuria en pacientes con alguna enfermedad que curse con una sobreproducción descontrolada de calcitriol (p. ej., leucemia, linfoma, sarcoidosis). La prescripción de Protos D debe hacerse con precaución en estos pacientes, y se acompañará de un control de las concentraciones de calcio sérico y urinario.

Protos D debe prescribirse con precaución en pacientes con una excreción renal anómala de calcio y fosfato, en los que será preciso vigilar los efectos del medicamento sobre las concentraciones de ambos.

Excipientes

Protos D contiene una fuente de fenilalanina que puede ser perjudicial para las personas con fenilcetonuria.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Dosificación y Grupo Etario: La dosis recomendada consiste en un sobre una vez al día, por vía oral.

Dada la naturaleza de la enfermedad tratada, Protos D está destinado al uso a largo plazo.

La absorción del ranelato de estroncio disminuye con los alimentos, la leche y los productos lácteos, de modo que Protos D debe administrarse entre las comidas. Como Protos D se absorbe lentamente, debe tomarlo preferiblemente al acostarse, si es posible, dos horas después de cenar como mínimo.

Pacientes de edad avanzada

Se han constatado la eficacia y la seguridad del ranelato de estroncio para mujeres posmenopáusicas con osteoporosis de una amplia franja de edad (en los estudios se ha incluido incluso a mujeres de 100 años). No es necesario el ajuste de dosis en función de la edad.

Insuficiencia renal

Protos D no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min). Los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina de 30-70 ml/min) no precisan ningún ajuste de dosis.

Insuficiencia hepática

Como el ranelato de estroncio no se metaboliza, los pacientes con insuficiencia hepática no precisan ningún ajuste de dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Protos D en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Vía de administración: Para uso Oral.

Interacciones: Los alimentos, la leche y los productos lácteos y los medicamentos que contienen calcio pueden reducir la biodisponibilidad del ranelato de estroncio en un 60-70%. Por eso, hay que separar la administración de Protos D y de dichos productos, como mínimo, dos horas.

Como los cationes divalentes pueden formar complejos en el tracto gastrointestinal con la tetraciclina y las quinolonas administradas por vía oral y, en consecuencia, podrían reducir su absorción, se desaconseja la

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

administración simultánea del ranelato de estroncio con estos medicamentos. Como medida de precaución, el tratamiento con Protos D debe suspenderse mientras se administren la tetraciclina o las quinolonas por vía oral.

En un estudio de interacción clínica in vivo se comprobó que la administración de los hidróxidos de aluminio y magnesio, bien dos horas antes o junto con el ranelato de estroncio, reducía ligeramente la absorción del ranelato de estroncio (descenso de AUC del 20-25%), mientras que la absorción apenas se modificaba cuando el antiácido se administraba dos horas después del ranelato de estroncio. Por consiguiente, es preferible tomar los antiácidos, como mínimo, dos horas después de Protos D.

No obstante, si esta pauta posológica no es factible, dada la recomendación de administrar Protos D al acostarse, se puede aceptar la ingestión concomitante.

En los ensayos clínicos no se apreció ningún indicio de interacción clínica o de aumento relevante de los valores sanguíneos de estroncio con los fármacos que es de esperar que se prescriban habitualmente junto con PROTOS D a la población destinataria. Estos medicamentos comprendían: antiinflamatorios no esteroideos (incluido el ácido acetilsalicílico), anilidas (como el paracetamol), antagonistas H₂ inhibidores de la bomba de protones, diuréticos, digoxina y glucósidos digitálicos, nitratos orgánicos y otros vasodilatadores para las enfermedades cardíacas, antagonistas del calcio, betabloqueantes, IECA, antagonistas de la angiotensina II, agonistas selectivos de los receptores adrenérgicos beta-2, anticoagulantes orales, antiagregantes plaquetarios, estatinas, fibratos y benzodiazepinas.

Colecalciferol:

Los aceites minerales, el orlistat y los secuestradores de ácidos biliares (p. ej., colestiramina y colestipol) pueden afectar a la absorción de vitamina D. Los anticonvulsivos, la cimetidina y las tiazidas pueden aumentar el catabolismo de la vitamina D.

Efectos adversos: El ranelato de estroncio se ha investigado en ensayos clínicos donde intervinieron casi 8.000 participantes. La seguridad a largo plazo se ha evaluado en estudios de fase III entre mujeres posmenopáusicas con osteoporosis que recibieron tratamiento con 2 g/día de ranelato de estroncio (n=3.352) o placebo (n=3.317) a lo largo de 60 meses, como máximo. La media de edad en el momento de la inclusión era de 75 años y el 23% de las pacientes reclutadas tenía entre 80 y 100 años.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

No hubo ninguna diferencia en la naturaleza de las reacciones adversas entre los diferentes grupos tratados, con independencia de que las pacientes tuvieran una edad inferior o superior a 80 años en el momento de la inclusión.

Las tasas de incidencia generales de las reacciones adversas causadas por el ranelato de estroncio no difirieron de las del placebo y las reacciones adversas tuvieron, por lo común, un carácter leve y pasajero. Las reacciones adversas más frecuentes consistieron en náuseas y diarrea que, por regla general, aparecieron al comienzo del tratamiento sin que luego se apreciaran grandes diferencias entre los grupos. La retirada del tratamiento obedeció, sobre todo, a las náuseas (1,3% en el grupo del placebo y 2,2% en el del ranelato de estroncio).

En los estudios de fase III, la incidencia anual de tromboembolia venosa (TEV) observada a lo largo de 5 años se aproximó a 0,7%; el riesgo relativo para las pacientes tratadas con ranelato de estroncio resultó de 1,4 en comparación con el del placebo (95% CI = [1,0; 2,0]).

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante los ensayos clínicos y/o durante la utilización post-comercialización con ranelato de estroncio.

Las reacciones adversas, definidas como los acontecimientos adversos al menos posiblemente atribuibles al ranelato de estroncio, que sucedieron en los estudios de fase III se enumeran a continuación empleando la convención siguiente (frecuencia frente al placebo): muy frecuentes (>1/10); frecuentes (>1/100 a <1/10); poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100); raras (>1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Grupo Sistémico	Porcentaje de Pacientes que experimentan la reacción adversa	
	Tratamiento	
	Ranelato de estroncio (n=3352)	Placebo (n=3317)
Categoría de frecuencias		
Reacciones adversas		
Trastornos psiquiátricos		
Frecuencia no conocida: ^a	-	-
Estado de confusión	-	-

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Insomnio	-	-
Trastornos del sistema nervioso		
Frecuentes:		
Cefalea	3,3%	2,7%
Trastornos de la consciencia	2,6%	2,1%
Pérdida de memoria	2,5%	2,0%
Poco frecuentes:		
Crisis convulsivas	0,4%	0,1%
Trastornos vasculares		
Frecuentes:		
Tromboembolia venosa (TEV)	2,7%	1,9%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Frecuencia no conocida: ^a		
Hiperreactividad bronquial	-	-
Trastornos gastrointestinales		
Frecuentes:		
Náuseas	7,1%	4,6%
Diarrea	7,0%	5,0%
Heces blandas	1,0%	0,2%
Frecuencia no conocida: ^a		
Vómitos	-	-
Dolor abdominal	-	-
Irritación de la mucosa oral (estomatitis y/o úlceras bucales)	-	-
Reflujo gastroesofágico	-	-
Dispepsia	-	-
Estreñimiento	-	-
Flatulencia	-	-
Trastornos hepato biliares		
Frecuencia no conocida: ^a		
Aumento de las transaminasas séricas (asociado con reacciones de hipersensibilidad cutánea)	-	-
Hepatitis	-	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Frecuentes:		
Dermatitis	2,3%	2,0%
Eccema	1,8%	1,4%

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Raras: DRESS	-	-
Muy raras: Reacciones adversas cutáneas graves (SCARs): síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica	-	-
Frecuencia no conocida: ^a Reacciones de hipersensibilidad cutánea (erupción cutánea, prurito, urticaria, angioedema)	-	-
Alopecia	-	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Frecuencia no conocida: ^a Artromialgias (calambres musculares, mialgias, dolores óseos, artralgias y dolores en las extremidades)	-	-
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Frecuencia no conocida: ^a Edema periférico Fiebre (asociada con reacciones de hipersensibilidad cutánea)	-	-
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Frecuencia no conocida: ^a Insuficiencia de la médula ósea Eosinofilia (asociada con reacciones de hipersensibilidad cutánea) Linfadenopatía (asociada con reacciones de hipersensibilidad cutánea)	-	-
Exploraciones complementarias Frecuentes: Aumento de la Creatina-fosfocinasa sanguínea (CPK) ^b	1,4%	0,6%

Condición de Venta: Bajo prescripción médica.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Inserto versión Noviembre 2012.
- Resumen de las Características del Producto versión Noviembre 2012.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza este caso para mayor análisis.

3.1.4.13. NESINA MET

Expediente : 20055933
Radicado : 2012138179
Fecha : 2012/11/22
Interesado : Takeda S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene alogliptina + metformina por 12.5 mg / 500 mg.
Cada tableta contiene alogliptina + metformina por 12.5 mg / 850 mg.
Cada tableta contiene alogliptina + metformina por 12.5 mg / 1000 mg.

Forma farmacéutica: Tableta.

Indicaciones: Indicado como un complemento a la dieta y ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Como tratamiento complementario cuando la dieta y ejercicio no suministran un control glucémico adecuado en múltiples escenarios clínicos, como cuando el paciente no se encuentra controlado con monoterapia. Como parte de la terapia triple con sulfonilureas o Tiazolidinas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a cualquiera de sus componentes. Pacientes con insuficiencia renal (niveles séricos de creatinina =1.5 mg / dL en hombre, =1.4 mg / dL en mujeres o con una depuración de creatinina anormal. Acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Precauciones y advertencias: Nesina Pio no se debe de utilizar en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (diabetes tipo 1) o para el tratamiento de cetoacidosis diabética

Se debe monitorear antes y después de iniciada la terapia con Nesina Met la función renal. Nesina Met debe ser descontinuada antes y por 48 horas después de usar materiales de contraste yodados. No se tienen resultados de estudios clínicos adecuados en mujeres embarazadas y lactando.

Dosificación y Grupo Etario:

Es necesario individualizar las dosis de Nesina Met basado en el régimen actual del paciente. Las dosis iniciales y de mantenimiento deben ser individualizadas de acuerdo al criterio médico. Nesina Met debe ser tomada dos veces al día con las comidas con escalonamiento gradual para evitar los efectos adversos de la metformina. La dosis puede ser ajustada basada en la efectividad y tolerabilidad sin exceder las dosis máximas recomendadas de 25 mg de Alogliptina y 2000 mg de Metformina. Para la administración concomitante de Nesina Met y un secretagogo de insulina se puede requerir reducir las dosis de Nesina Met para disminuir el riesgo de hipoglucemia.

Vía de administración: Oral.

Interacciones: El uso concomitante con inhibidores de la anhidrasa carbónica (zonisamida, acetazolamida, diclorfenamida) puede inducir acidosis metabólica. Principios activos cationicos (amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, trimetropina o vancomicina puede competir con la metformina por el transporte renal tubular, se debe monitorear al paciente y de ser necesario ajustar las dosis de Nesina Met. Medicamentos que puedan producir pérdida del control glucemico como diuréticos, corticoesteroides, fenotiazina, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoina, acido nicotínico, simpatomimeticos, bloqueadores de los canales de calcio, cuando alguno de dichos medicamentos sea retirado se debe monitorear al paciente en caso de hipoglucemia.

Efectos adversos: Reducción de la depuración de creatinina, diarrea, dolor de cabeza, hipertensión.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluación farmacológica de la nueva

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

asociación de Alogliptina + Metformina en las concentraciones de 12.5 mg/500 mg, 12.5 mg/850 mg, ó 12.5 mg/1000 mg, para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que no hay suficiente evidencia clínica que justifique la ventaja terapéutica de la combinación en dosis fija versus el uso de los dos medicamentos de manera independiente. Adicionalmente la Alogliptina no ha sido autorizada para uso individual por la sala lo que se requiere para determinar su perfil de efectividad y seguridad en diabetes mellitus tipo 2 frente a otros hipoglicemiantes antes de ponerlos en combinación.

3.1.5. NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1. ONDANSETRON 4 mg TABLETAS ORODISPERSABLES ONDANSETRON 8 mg TABLETAS ORODISPERSABLES

Expediente : 20055001
Radicado : 2012127471
Fecha : 2012/10/26
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición:

Cada tableta orodispersable contiene ondansetron clorhidrato dihidrato equivalente a 4 mg de ondansetron.

Cada tableta orodispersable contiene ondansetron clorhidrato dihidrato equivalente a 8 mg de ondansetron.

Forma farmacéutica: Tableta orodispersable.

Indicaciones: Control de las náuseas y vómito provocados por las quimioterapias y radioterapias citotóxicas. Prevención de náuseas y vómitos postquirúrgicos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquier componente de la preparación.

Precauciones y advertencias: Se han producido comunicaciones de reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han exhibido hipersensibilidad a otros antagonistas selectivos del receptor 5HT3. En raras ocasiones, en pacientes

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

recibiendo Ondansetron se han reportado cambios transitorios en el ECG, incluyendo prolongación del intervalo QT. Además, posteriormente a la comercialización se han reportado casos de Torsade de Pointes en pacientes utilizando ondansetron. Ondansetron debe ser administrado con precaución a pacientes que han o pueden desarrollar prolongación del intervalo QTc. Estas condiciones incluyen a pacientes con anomalías electrolíticas, con síndrome congénito del intervalo QT largo o pacientes tomando otros medicamentos que lleven a una prolongación del intervalo QT. Como se sabe que Ondansetron aumenta el tiempo de tránsito en el intestino grueso, se debe vigilar a los pacientes que presenten signos de obstrucción intestinal subaguda después de su administración. No se recomienda su uso durante el embarazo y lactancia.

Dosificación y grupo etario: Adultos y niños mayores de 4 años.

Niños de 4 a 11 años: Administrar una tableta orodispersable de 4 mg, 30 minutos antes de la sesión de quimioterapia; repetir a las 4 y 8 horas después de la sesión luego cada 8 horas por 1 a 2 días.

Niños mayores de 12 años y adultos: Administrar de 8 a 24 mg 30 minutos antes de la sesión de quimioterapia, de acuerdo con la capacidad emética de la sesión. Repetir la dosis inicial a las 8 horas y luego continuar con 8 mg cada 12 horas por 1 a 2 días.

Vía de administración: Oral.

Interacciones: Interacción con Tramadol

Ondansetron puede reducir la emesis postoperatoria cuando se da en combinación con tramadol.

Lo alimentos aumenta ligeramente la biodisponibilidad del Ondansetron.

Efectos adversos: Efectos adversos comunes:

Dolor de cabeza, diarrea, mareos, estreñimiento, fiebre, somnolencia / sedación, escalofríos, malestar general / fatiga, la hipoxia, retención urinaria, prurito.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica de Tableta Orodispersable, para los productos de la referencia.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los productos de la referencia:

Composición:

Cada tableta orodispersable contiene ondansetron clorhidrato dihidrato equivalente a 4 mg de ondansetron.

Cada tableta orodispersable contiene ondansetron clorhidrato dihidrato equivalente a 8 mg de ondansetron.

Forma farmacéutica: Tableta orodispersable.

Indicaciones: Control de las náuseas y vómito provocados por las quimioterapias y radioterapias citotóxicas. Prevención de náuseas y vómitos postquirúrgicos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquier componente de la preparación.

Precauciones y advertencias: Se han producido comunicaciones de reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han exhibido hipersensibilidad a otros antagonistas selectivos del receptor 5HT3. En raras ocasiones, en pacientes recibiendo Ondansetron se han reportado cambios transitorios en el ECG, incluyendo prolongación del intervalo QT. Además, posteriormente a la comercialización se han reportado casos de Torsade de Pointes en pacientes utilizando ondansetron. Ondansetron debe ser administrado con precaución a pacientes que han o pueden desarrollar prolongación del intervalo QTc. Estas condiciones incluyen a pacientes con anomalías electrolíticas, con síndrome congénito del intervalo QT largo o pacientes tomando otros medicamentos que lleven a una prolongación del intervalo QT. Como se sabe que Ondansetron aumenta el tiempo de tránsito en el intestino grueso, se debe vigilar a los pacientes que presenten signos de obstrucción intestinal subaguda después de su administración. No se recomienda su uso durante el embarazo y lactancia.

Dosificación y grupo etario: Adultos y niños mayores de 4 años.

Niños de 4 a 11 años: Administrar una tableta orodispersable de 4 mg, 30 minutos antes de la sesión de quimioterapia; repetir a las 4 y 8 horas después de la sesión luego cada 8 horas por 1 a 2 días.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Niños mayores de 12 años y adultos: Administrar de 8 a 24 mg 30 minutos antes de la sesión de quimioterapia, de acuerdo con la capacidad emética de la sesión. Repetir la dosis inicial a las 8 horas y luego continuar con 8 mg cada 12 horas por 1 a 2 días.

Vía de administración: Oral.

Interacciones: Interacción con Tramadol

Ondansetron puede reducir la emésis postoperatorio cuando se da en combinación con tramadol.

Lo alimentos aumenta ligeramente la biodisponibilidad del Ondansetron.

Efectos adversos: Efectos adversos comunes:

Dolor de cabeza, diarrea, mareos, estreñimiento, fiebre, somnolencia / sedación, escalofríos, malestar general / fatiga, la hipoxia, retención urinaria, prurito.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 8.1.3.0.N10

Los reportes e informes de farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales - Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

**3.1.5.2. AFINITOR® 2mg TABLETAS DISPERSABLES
AFINITOR® 3mg TABLETAS DISPERSABLES
AFINITOR® 5mg TABLETAS DISPERSABLES
AFINITOR® 2.5mg TABLETAS Exp. 20032740
AFINITOR® 5mg TABLETAS Exp. 20015216
AFINITOR® 10mg TABLETAS Exp. 20015207**

Expediente : 20055056
Radicado : 2012127892
Fecha : 2012/10/24
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición:

- Cada comprimido dispersable contiene 2 mg de everolimus.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Cada comprimido dispersable contiene 3 mg de everolimus.
- Cada comprimido dispersable contiene 5 mg de everolimus
- Cada comprimido contiene contiene 2,5 mg de everolimus.
- Cada comprimido contiene 5 mg de everolimus.
- Cada comprimido contiene 10 mg de everolimus.

Forma farmacéutica: Tabletas dispersables y tabletas.

Indicaciones: Afinitor está indicado para el tratamiento de:

- Mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado y positividad de receptores hormonales, en asociación con un inhibidor de la aromatas, después de una hormonoterapia.
- Pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático.
- Pacientes con carcinoma avanzado de células renales.
- Pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (TSC) asociado a un angiomiolipoma renal que no requiere cirugía inmediata.
- Pacientes con TSC asociado a un astrocitoma subependimario de células gigantes (ASCG) que no requiere cirugía inmediata.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de la rapamicina o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Neumonitis no infecciosa;

La neumonitis no infecciosa es un efecto de la clase farmacológica de los derivados de la rapamicina. Se han descrito casos de neumonitis no infecciosa (como la neumopatía intersticial) en pacientes que tomaban Afinitor. Algunos de ellos han sido graves y en raras ocasiones, mortales.

Se debe considerar el diagnóstico de neumonitis no infecciosa en los pacientes que presenten signos y síntomas respiratorios inespecíficos, como hipoxia, derrame pleural, tos o disnea, y en quienes se hayan descartado las causas infecciosas o neoplásicas y otras causas no farmacológicas por medio de estudios apropiados. Se debe pedir al paciente que comunique sin demora los síntomas respiratorios nuevos o que estén empeorando.

Los pacientes que presenten signos radiológicos indicativos de neumonitis no infecciosa y pocos o ningún síntoma pueden continuar su tratamiento con Afinitor sin modificar la dosis.

Si los síntomas son moderados (grado 2), debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento hasta que mejoren. Tal vez sea necesario el uso de

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

corticoesteroides. Puede volver a administrarse Afinitor reduciendo la dosis diaria un 50% aproximadamente.

Si los síntomas de neumonitis no infecciosa son graves (grado 3 o 4), se debe interrumpir el tratamiento con Afinitor y puede estar indicado administrar corticoesteroides hasta que desaparezcan los síntomas clínicos. En los casos de neumonitis no infecciosa de grado 3, puede reanudarse el tratamiento con una dosis diaria de Afinitor un 50% inferior, aproximadamente, a la que se administraba antes, según las circunstancias clínicas del individuo.

Infecciones

Afinitor tiene propiedades inmunodepresoras y puede hacer que los pacientes sean más propensos a contraer bacteriosis, micosis, virosis o infestaciones por protozoos, incluidas las infecciones por patógenos oportunistas. Se han descrito infecciones locales y generales, por ejemplo, neumonías, otras bacteriosis, micosis invasoras, como aspergilosis o candidiasis, y virosis, como la reactivación del virus de la hepatitis B, en pacientes tratados con Afinitor. Algunas de esas infecciones fueron graves (p. ej., provocaron una insuficiencia respiratoria o hepática) y ocasionalmente, mortales.

Los médicos y los pacientes deben ser conscientes del mayor riesgo de infección asociado a Afinitor. Antes de instaurar el tratamiento con Afinitor deben tratarse las infecciones en curso. Durante el tratamiento con Afinitor se debe estar atento a los síntomas y signos de infección; si se diagnostica una infección, hay que instaurar de inmediato el tratamiento adecuado y estudiar la posibilidad de suspender temporal o definitivamente la administración de Afinitor.

Si durante el tratamiento con Afinitor se diagnostica una micosis invasora generalizada, suspenda la administración de Afinitor e instaure el tratamiento antimicótico que proceda.

Reacciones de hipersensibilidad

Con el uso de everolimus se han descrito reacciones de hipersensibilidad con síntomas tales como anafilaxia, disnea, sofocos o rubores, dolor torácico o edema angioneurótico (hinchazón de las vías respiratorias o de la lengua, con o sin insuficiencia respiratoria), entre otros.

Úlceras bucales

Se han observado úlceras, estomatitis y mucositis bucales en pacientes tratados con Afinitor. En esas situaciones se recomiendan los tratamientos tópicos, pero no los colutorios a base de alcohol etílico o de peróxido, que pueden empeorar la afección. No se deben utilizar antimicóticos, salvo si se ha diagnosticado una micosis.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Insuficiencia renal

Se han descrito casos de insuficiencia renal (incluso de insuficiencia renal aguda), algunos mortales, en pacientes tratados con Afinitor.

Vigilancia y pruebas de laboratorio

Función renal

En los ensayos clínicos se han notificado elevaciones de la creatinina sérica, usualmente leves, y proteinuria.

Se recomienda vigilar la función renal, lo que incluye determinar la urea en sangre (BUN), las proteínas urinarias o la creatinina sérica, antes de iniciar el tratamiento con Afinitor y periódicamente durante el mismo.

Glucemia

En los ensayos clínicos se ha observado hiperglucemia. Se aconseja vigilar la glucemia en ayunas antes de comenzar el tratamiento con Afinitor y periódicamente durante el mismo. Se debe lograr un control óptimo de la glucemia antes de comenzar el tratamiento con Afinitor.

Magnitudes hematológicas

En los ensayos clínicos se ha registrado disminución de las cifras de hemoglobina, linfocitos, trombocitos y neutrófilos. Se aconseja la supervisión del hemograma completo antes de comenzar el tratamiento con Afinitor y periódicamente durante el mismo.

Interacciones farmacológicas

Se debe evitar la administración de Afinitor con inhibidores potentes del CYP3A4 o de la PgP.

Se debe tener cautela a la hora de administrar Afinitor con inhibidores moderados del CYP3A4 o de la PgP. Si fuera preciso administrar Afinitor con un inhibidor moderado del CYP3A4 o de la PgP, se vigilará estrechamente al paciente por si se producen efectos adversos y, en caso necesario, se reducirá la dosis de Afinitor.

Afinitor no debe administrarse con inductores potentes del CYP3A4 o de la PgP (véase el apartado Interacciones), pero si ello fuera imprescindible, hay que vigilar estrechamente la respuesta clínica del paciente. Se debe considerar la posibilidad de aumentar la dosis de everolimus (Afinitor) si este se administra con inductores potentes del CYP3A4 o de la PgP y no es posible recurrir a otro tratamiento.

Se debe tener cuidado a la hora de administrar Afinitor con sustratos orales del CYP3A4 de estrecho margen terapéutico, pues cabe la posibilidad de que

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

ocurran interacciones farmacológicas. Si Afinitor se administra con dichos sustratos, es necesario observar al paciente por si se manifiestan los efectos indeseados descritos en el prospecto del sustrato en cuestión.

Disfunción hepática

La exposición a everolimus es mayor en los pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh), moderada (clase B de Child-Pugh) o grave (clase C de Child-Pugh).

Si el paciente presenta una disfunción hepática grave (grado C de Child-Pugh), no se recomienda el uso de Afinitor para el tratamiento del cáncer de mama avanzado con positividad de receptores hormonales en la posmenopausia, de tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático, del carcinoma avanzado de células renales ni del TSC asociado a un angiomiolipoma renal, salvo que el posible beneficio justifique el riesgo.

No se recomienda tratar con Afinitor a pacientes menores de 18 años con TSC asociado a un ASCG que presenten disfunción hepática (de grado A, B o C de Child-Pugh), ni tampoco a pacientes de 18 años en adelante con disfunción hepática grave (de grado C de Child-Pugh).

Vacunas

Durante el tratamiento con Afinitor se ha de evitar la administración de vacunas elaboradas con microbios vivos y el contacto estrecho con personas que hayan recibido tales vacunas.

Dosificación y grupo etario: Afinitor se debe administrar por vía oral una vez al día, todos los días a la misma hora, sistemáticamente con o sin alimentos. Afinitor se presenta en dos formas farmacéuticas: comprimidos de liberación inmediata (comprimidos) y comprimidos dispersables. Los comprimidos dispersables de Afinitor se recomiendan únicamente para el tratamiento de los pacientes con TSC asociado a un ASCG y se utilizan junto con el análisis farmacológico de sangre. Los comprimidos dispersables se disuelven rápidamente en agua y forman una suspensión que puede prepararse en una jeringa para uso oral o en un vaso pequeño.

El tratamiento debe continuar mientras se observen beneficios clínicos y no ocurran reacciones adversas intolerables.

Comprimidos

Los comprimidos se deben ingerir enteros con un vaso de agua. No se deben masticar ni triturar. Si el paciente no puede deglutir comprimidos, los comprimidos de Afinitor deben disgregarse por completo en un vaso de agua (que contenga unos 30 ml) mediante agitación suave justo antes de beberlos.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Se debe enjuagar el vaso con un volumen igual de agua y beber todo el líquido para garantizar la administración de la dosis completa.

Comprimidos dispersables

Los comprimidos dispersables de Afinitor deben tomarse únicamente como suspensión y no deglutirse enteros, masticarse ni triturarse. La suspensión puede prepararse en una jeringa para uso oral o en un vaso pequeño. Es importante asegurarse de que se administra la dosis completa. En el apartado instrucciones de uso y manipulación se ofrecen unas instrucciones completas e ilustradas para la administración de los comprimidos dispersables.

- Empleo de la jeringa para uso oral: Se introduce el número necesario de comprimidos dispersables (un máximo de cinco comprimidos de 2 mg, de tres comprimidos de 3 mg o de dos comprimidos de 5 mg) en el interior de una jeringa para uso oral de 10 ml. Se inserta el émbolo y se presiona hacia dentro hasta que entre en contacto con los comprimidos dispersables. Se aspira de un vaso un volumen de agua suficiente para cubrir los comprimidos dispersables (5 ml aproximadamente). Además, se aspiran al interior de la jeringa unos 4 ml de aire. Una vez llena esta, se coloca en un vaso (con la punta hacia arriba) y se espera 3 minutos a que el contenido se disgregue.

Antes de administrar el medicamento, se voltea suavemente la jeringa para uso oral cinco veces. Sujetándola con la punta hacia arriba, se elimina con cuidado el exceso de aire. Se dispensa de inmediato todo el contenido de la jeringa en la boca del paciente, despacio y con suavidad.

Seguidamente se aspiran los mismos volúmenes de agua y de aire al interior de la jeringa para uso oral y se agita en círculos el contenido para suspender las partículas residuales. Dicho contenido debe administrarse como se ha descrito anteriormente para tener la seguridad de que se ha dispensado la dosis completa.

Uso de un vaso pequeño: En un vaso pequeño (de 100 ml como máximo) que contenga unos 25 ml de agua se introducen el número necesario de comprimidos dispersables (un máximo de cinco comprimidos de 2 mg, de tres comprimidos de 3 mg o de dos comprimidos de 5 mg). Se espera 3 minutos a que los comprimidos se disgreguen. Se revuelve suavemente el contenido con una cuchara inmediatamente antes de beberlo. Se enjuaga el vaso con un volumen igual de agua y se revuelve con la misma cuchara para suspender las

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

partículas residuales de comprimidos. Se bebe el líquido del enjuague para tener la seguridad de que se ha administrado la dosis completa.

Población destinataria general

Adultos

- Posología en el cáncer de mama avanzado con positividad de receptores hormonales, en los tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático y en el carcinoma avanzado de células renales:

El tratamiento con Afinitor debe instaurarlo un médico experimentado en el uso de terapias antineoplásicas.

La dosis recomendada de Afinitor es de 10 mg una vez al día.

- Posología en el TSC asociado a un angiomiolipoma renal:

El tratamiento con Afinitor debe instaurarlo un médico experimentado en el tratamiento de pacientes con TSC.

La dosis recomendada de Afinitor es de 10 mg una vez al día.

- Modificaciones posológicas en el cáncer de mama avanzado con positividad de receptores hormonales, en los tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático, en el carcinoma avanzado de células renales y en el TSC asociado a un angiomiolipoma renal:

Reacciones adversas: El tratamiento de presuntas reacciones adversas (RA) graves o intolerables puede exigir la reducción provisoria de la dosis o la interrupción del tratamiento con Afinitor. Si se precisa reducirla, la dosis propuesta es aproximadamente un 50% menor que la que se venía administrando diariamente.

En la tabla 1 se resumen las recomendaciones relativas a la reducción de la dosis y a la suspensión transitoria o definitiva de la administración de Afinitor para mitigar las reacciones adversas. También se ofrecen recomendaciones terapéuticas generales para su aplicación según proceda. Debe ser el juicio clínico del médico responsable, basado en la evaluación individual de la relación beneficio-riesgo, el que guíe el plan de tratamiento de cada paciente.

Ver Tabla 1 Ajuste posológico de Afinitor y recomendaciones terapéuticas en caso de reacciones adversas

Inhibidores moderados del CYP3A4 o de la glucoproteína P (PgP)

Se debe tener cautela a la hora de administrar Afinitor con inhibidores moderados del CYP3A4 o de la PgP. Si es necesario coadministrar un inhibidor moderado del CYP3A4 o de la PgP, reduzca la dosis de Afinitor en un 50% aproximadamente. Cuando haya que reducir la dosis por debajo de la menor dosis farmacéutica de Afinitor disponible, se debe estudiar la posibilidad de

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

administrar el medicamento en días alternos. Tal vez sea necesario reducir aún más la dosis para mitigar las RA.

Inductores potentes del CYP3A4

Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4. Si es necesario coadministrar un inductor potente del CYP3A4 al paciente, considere la posibilidad de aumentar la dosis de everolimus (Afinitor) de 10 mg diarios a 20 mg diarios (en función de los datos farmacocinéticos), a razón de 5 mg por vez. Esta dosis de everolimus (Afinitor) hará que el AUC permanezca dentro del intervalo de valores que se observan cuando no se administran inductores. No obstante, no se tienen datos clínicos de este ajuste posológico en pacientes tratados con inductores potentes del CYP3A4. Si se suspende la administración del inductor potente, se debe volver a administrar la dosis de everolimus (Afinitor) que se administraba antes de instaurar el inductor potente del CYP3A4.

Población adulta y población pediátrica

- Posología en el TSC asociado a astrocitoma subependimario de células gigantes (ASCG):

El tratamiento con everolimus (Afinitor) debe instaurarlo un médico experimentado en el tratamiento de pacientes con TSC que tenga acceso a servicios de análisis farmacológico de sangre. En los pacientes en tratamiento por TSC asociado a un ASCG deben determinarse las concentraciones sanguíneas de everolimus.

Puede que haya que ajustar la dosis para obtener un efecto terapéutico óptimo. Las dosis toleradas y eficaces varían de unos pacientes a otros. La administración concurrente de un tratamiento antiepiléptico puede afectar al metabolismo del everolimus y contribuir a esta diversidad.

La posología se individualiza en función de la superficie corporal (SC, en m²) utilizando la fórmula de Dubois, en la que el peso (W) se expresa en kilogramos y la estatura (H), en centímetros:

$$SC = (W^{0,425} \times H^{0,725}) \times 0,007184$$

La dosis diaria inicial de Afinitor recomendada para el tratamiento de pacientes con TSC asociado a un ASCG es de 4,5 mg/m², redondeada a la dosis farmacéutica más próxima de Afinitor en comprimidos dispersables o de Afinitor en comprimidos. Se pueden combinar distintas dosis farmacéuticas de comprimidos dispersables de Afinitor para obtener la dosis deseada. Asimismo, se pueden combinar distintas dosis farmacéuticas de comprimidos de Afinitor para obtener la dosis deseada.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Unas dos semanas después de iniciar el tratamiento se deben determinar las concentraciones mínimas de everolimus en sangre. Es preciso ajustar la dosis para lograr concentraciones mínimas de entre 3 y 15 ng/ml. Con miras a lograr una eficacia óptima, y si la tolerabilidad lo permite, se puede aumentar la dosis para alcanzar concentraciones mínimas más altas dentro de ese intervalo. Si las concentraciones son inferiores a 3 ng/ml, se puede aumentar la dosis diaria en 2 mg (en los pacientes que tomen comprimidos dispersables) o en 2,5 mg (en los que tomen comprimidos), según la tolerabilidad.

Se debe evaluar el volumen del ASCG unos tres meses después de iniciar el tratamiento con everolimus (Afinitor) y ajustar ulteriormente la dosis en función de las variaciones del volumen tumoral, la concentración mínima correspondiente y la tolerabilidad.

- **Modificaciones posológicas en el TSC asociado a un ASCG:**

Reacciones adversas: El tratamiento de las reacciones adversas graves o intolerables puede exigir la reducción provisoria de la dosis o la interrupción del tratamiento. Si es preciso reducir la dosis, se propone que sea aproximadamente un 50% más baja que la que se estaba administrando.

En el caso de reducciones de la dosis por debajo de la menor dosis farmacéutica disponible en comprimidos, debe estudiarse la posibilidad de administrar el medicamento en días alternos.

Inhibidores moderados del CYP3A4 o de la glucoproteína P (PgP)

Se debe tener cautela a la hora de administrar Afinitor con inhibidores moderados del CYP3A4 o de la PgP. Si es necesario coadministrar un inhibidor moderado del CYP3A4 o de la PgP, reduzca la dosis diaria de Afinitor en un 50% aproximadamente. Tal vez sea necesario reducir aún más la dosis para mitigar las reacciones adversas. Se deben determinar las concentraciones mínimas de everolimus unas dos semanas después de la adición de un inhibidor moderado del CYP3A4 o de la PgP. Si se suspende la administración del inhibidor moderado, se debe volver a administrar la dosis de everolimus (Afinitor) que se administraba antes de instaurar dicho inhibidor y determinar de nuevo la concentración mínima de everolimus unas dos semanas después.

Inductores potentes del CYP3A4

Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4. Los pacientes que estén recibiendo también inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., fármacos antiepilépticos inductores de enzimas) pueden necesitar una dosis mayor de everolimus (Afinitor) para lograr concentraciones mínimas de entre 3 y 15 ng/ml. Si las concentraciones son inferiores a 3 ng/ml, puede aumentarse la dosis diaria en 2 mg (en los pacientes que estén tomando

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

comprimidos dispersables) o en 2,5 mg (en los que estén tomando comprimidos), comprobando la concentración mínima y evaluando la tolerabilidad antes de aumentarla. Si se suspende la administración del inductor potente, se debe volver a administrar la dosis de everolimus (Afinitor) que se administraba antes de instaurar dicho inductor y determinar de nuevo la concentración mínima de everolimus unas dos semanas después.

- **Cambio de forma farmacéutica:**

Cuando se cambie de una forma farmacéutica a otra, se ajustará la dosis redondeándola a la dosis farmacéutica más próxima (en miligramos) de la nueva formulación y se determinará la concentración mínima de everolimus unas dos semanas después.

Análisis farmacológico de sangre en pacientes tratados por TSC asociado a un ASCG

Es preciso determinar las concentraciones sanguíneas de everolimus en los pacientes tratados por TSC asociado a un ASCG utilizando un método bioanalítico validado de cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas (LC-MS). Se medirán las concentraciones mínimas unas dos semanas después de la dosis inicial, después de cada cambio de dosis o de forma farmacéutica, después de iniciar o modificar la coadministración de inductores o inhibidores del CYP3A4, y después de cualquier variación del estado funcional hepático (clase de Child-Pugh).

Se debe ajustar la dosis con el objetivo de alcanzar concentraciones mínimas de everolimus de entre 3 y 15 ng/ml, según la tolerabilidad. Con miras a lograr una eficacia óptima, y si la tolerabilidad lo permite, se puede aumentar la dosis para alcanzar concentraciones mínimas más altas dentro de ese intervalo.

Posología en poblaciones especiales

Población pediátrica

- No se recomienda el uso de Afinitor en pacientes pediátricos con cáncer.
- No se recomienda el uso de Afinitor en pacientes pediátricos con TSC asociado a un angiomiolipoma renal en ausencia de un ASCG.
- Las recomendaciones posológicas en pacientes pediátricos con TSC asociado a un ASCG concuerdan con las de la población adulta correspondiente, salvo en el caso de pacientes con disfunción hepática. No se recomienda el uso de Afinitor en los pacientes menores de 18 años con TSC asociado a un ASCG y disfunción hepática.

Pacientes de edad avanzada (de 65 años en adelante)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

No es necesario ajustar la dosis en estos pacientes.

Pacientes con disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en estos pacientes.

Pacientes con disfunción hepática

Cáncer de mama avanzado con positividad de receptores hormonales, tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático, carcinoma avanzado de células renales, y TSC asociado a un angiomiolipoma renal:

- Disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh): la dosis recomendada es de 7,5 mg al día.
- Disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh): la dosis recomendada es de 2,5 mg al día.
- Disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh): No se recomienda. En caso de que el beneficio deseado justifique los riesgos, no debe sobrepasarse la dosis máxima diaria de 2,5 mg.

Deberá ajustarse la dosis si el estado funcional hepático del paciente (es decir, la clase de Child-Pugh) cambia durante el tratamiento.

TSC asociado a un ASCG:

Pacientes de 18 años en adelante

- Disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh): el 75% de la dosis calculada basándose en la SC (redondeada a la dosis farmacéutica más próxima).
- Disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh): el 25% de la dosis calculada basándose en la SC (redondeada a la dosis farmacéutica más próxima).
- Disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh): No se recomienda.

Se deben determinar las concentraciones mínimas de everolimus en la sangre aproximadamente dos semanas después de comenzar el tratamiento o después de cualquier variación del estado funcional hepático del paciente (clase de Child-Pugh). Se debe ajustar la dosis para lograr concentraciones mínimas de entre 3 y 15 ng/ml. Con miras a lograr una eficacia óptima, y si la tolerabilidad lo permite, se puede aumentar la dosis para alcanzar concentraciones mínimas más altas dentro de ese intervalo. Si las concentraciones son inferiores a 3 ng/ml, se puede aumentar la dosis diaria en 2 mg (en los pacientes que tomen comprimidos dispersables) o en 2,5 mg (en los que tomen comprimidos), según la tolerabilidad.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Pacientes menores de 18 años

No se recomienda el uso de Afinitor en los pacientes menores de 18 años con TSC asociado a un ASCG y disfunción hepática.

Vía de administración: Oral.

Interacciones: El everolimus es un sustrato del CYP3A4 y también es un sustrato y un inhibidor moderado de la bomba de expulsión de fármacos conocida como glucoproteína P (PgP). Por consiguiente, los fármacos que afectan al CYP3A4 o a la PgP pueden alterar la absorción y la eliminación posterior del everolimus.

In vitro, el everolimus es un inhibidor competitivo del CYP3A4 y un inhibidor mixto del CYP2D6.

Sustancias que pueden aumentar las concentraciones sanguíneas de everolimus

Las sustancias que inhiben la actividad del CYP3A4 (y que por eso mismo reducen el metabolismo del everolimus) pueden incrementar las concentraciones sanguíneas de everolimus.

Los inhibidores de la PgP (capaces de reducir la expulsión del everolimus de las células intestinales) pueden aumentar las concentraciones sanguíneas de everolimus.

Se debe evitar la administración simultánea de Afinitor con inhibidores potentes del CYP3A4 o de la PgP (como el ketoconazol, el itraconazol, el ritonavir, la claritromicina y la telitromicina, entre otros).

Se apreció un significativo aumento de la exposición al everolimus (la $C_{máx}$ y el AUC fueron 3,9 y 15 veces mayores, respectivamente) en los sujetos sanos que habían recibido everolimus junto con ketoconazol (inhibidor potente del CYP3A4 e inhibidor de la PgP).

El tratamiento simultáneo con inhibidores moderados del CYP3A4 (como la eritromicina, el verapamilo, la ciclosporina, el fluconazol, el diltiazem, el amprenavir, el fosamprenavir o el aprepitant, entre otros) e inhibidores de la PgP exige cautela. Es necesario disminuir la dosis de Afinitor si se administra junto con inhibidores moderados del CYP3A4 o de la PgP.

Se observó un aumento de la exposición al everolimus en los sujetos sanos que recibieron everolimus junto con:

- Eritromicina (inhibidor moderado del CYP3A4 e inhibidor de la PgP; la $C_{máx}$ fue 2,0 veces mayor y el AUC, 4,4 veces mayor).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Verapamilo (inhibidor moderado del CYP3A4 e inhibidor de la PgP; la $C_{m\acute{a}x}$ fue 2,3 veces mayor y el AUC, 3,5 veces mayor).
- Ciclosporina (sustrato del CYP3A4 e inhibidor de la PgP; la $C_{m\acute{a}x}$ fue 1,8 veces mayor y el AUC, 2,7 veces mayor).

Otros inhibidores moderados del CYP3A4 y de la PgP que pueden aumentar las concentraciones sanguíneas de everolimus son algunos antimicóticos (como el fluconazol) y antagonistas del calcio (como el diltiazem).

Durante el tratamiento con Afinitor no se deben consumir pomelos, jugo de pomelo, carambolas, naranjas amargas ni otros alimentos que puedan alterar la actividad de la PgP y del citocromo P450.

No se apreciaron diferencias en la $C_{m\acute{i}n}$ de everolimus después de un tratamiento con la dosis diaria de 10 o 5 mg en presencia o ausencia de sustratos del CYP3A4 o de la PgP.

La coadministración de inhibidores débiles del CYP3A4, con o sin inhibidores de la PgP, no produjo efectos evidentes en la $C_{m\acute{i}n}$ de everolimus después de un tratamiento con la dosis diaria de 10 o 5 mg.

Sustancias que pueden reducir las concentraciones sanguíneas de everolimus
Las sustancias inductoras del CYP3A4 o de la PgP pueden reducir las concentraciones sanguíneas de everolimus mediante un aumento del metabolismo de este o de su expulsión de las células intestinales.

Se debe evitar la administración simultánea de Afinitor con inductores potentes del CYP3A4 o de la PgP. Si debe administrarse Afinitor junto con un inductor potente del CYP3A4 o de la PgP (como la rifampicina o la rifabutina) puede que haya que ajustar la dosis de Afinitor.

La administración previa a sujetos sanos de múltiples dosis de rifampicina (inductor del CYP3A4 y de la PgP), en concreto, 600 mg diarios durante 8 días, seguidas de una dosis única de everolimus por vía oral, casi triplicó la depuración de esta y redujo la $C_{m\acute{a}x}$ en un 58% y el AUC en un 63%.

Entre los inductores potentes del CYP3A4 que pueden aumentar el metabolismo del everolimus y reducir sus concentraciones sanguíneas figuran también la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), corticoesteroides (como la dexametasona, la prednisona y la prednisolona), anticonvulsivos (como la carbamazepina, el fenobarbital y la fenitoína) y antirretrovíricos (como el efavirenz y la nevirapina).

Sustancias cuyas concentraciones plasmáticas pueden alterarse a causa del everolimus

Los estudios en sujetos sanos indican que no existen interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre Afinitor y dos inhibidores de la HMG-CoA-reductasa: la atorvastatina (un sustrato del CYP3A4) y la

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

pravastatina (que no es sustrato del CYP3A4), y los análisis de farmacocinética poblacional tampoco arrojaron indicios de que la simvastatina (un sustrato del CYP3A4) afecte a la depuración del everolimus (Afinitor).

In vitro, el everolimus es un inhibidor competitivo del metabolismo de la ciclosporina (un sustrato del CYP3A4) y un inhibidor mixto del dextrometorfano (un sustrato del CYP2D6). Tras la administración de una dosis oral de 10 mg al día o de 70 mg a la semana, la $C_{m\acute{a}x}$ media de everolimus en el estado de equilibrio es entre 12 y 36 veces menor que la K_i de la inhibición in vitro o inferior. Por consiguiente, no se considera probable que el everolimus afecte al metabolismo de los sustratos del CYP3A4 y el CYP2D6.

Un estudio en sujetos sanos demostró que la administración simultánea de una dosis oral de midazolam (sustrato del CYP3A4) con everolimus aumenta la $C_{m\acute{a}x}$ y el $AUC(0-\infty)$ del midazolam en un 25% y un 30%, respectivamente, pero el cociente metabólico de $AUC(0-\infty)$ (cociente entre el AUC del metabolito 1-hidroxi-midazolam y el AUC del midazolam) y la semivida ($t_{1/2}$) terminal del midazolam no se vieron afectadas. Ello indica que la mayor exposición al midazolam se debe a los efectos que el everolimus ejerce en el sistema gastrointestinal cuando ambos fármacos se toman al mismo tiempo. Por consiguiente, el everolimus puede afectar a la biodisponibilidad de los fármacos coadministrados por vía oral que son sustratos del CYP3A4, pero no es probable que afecte a la biodisponibilidad de otros sustratos farmacéuticos del CYP3A4 que se administran por vías distintas de la oral, como la intravenosa, subcutánea o transdérmica.

La coadministración de everolimus y de octreotida de absorción lenta aumenta la $C_{m\acute{i}n}$ de Octreotida con un cociente de medias geométricas (everolimus/placebo) de 1,47 (IC del 90%: 1,32 a 1,64), que es improbable que afecte de forma clínicamente significativa a la eficacia del everolimus en los pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados.

Vacunas

Los inmunodepresores pueden alterar las respuestas a las vacunas, por lo que estas pueden ser menos eficaces durante el tratamiento con Afinitor. Debe evitarse el uso de vacunas atenuadas durante el tratamiento con Afinitor. Algunos ejemplos de tales vacunas son: la antigripal intranasal, la antisarampionosa, la antiparotidítica, la antirubeólica, la antipoliomielítica oral, la BCG (antituberculosa), la antiamarílica, la vacuna contra la varicela y la vacuna antitifoidea elaborada con la cepa TY21a de *S. typhi*.

La coadministración de everolimus y exemestano aumentó la $C_{m\acute{i}n}$ y la C_{2h} del exemestano en un 45% y un 71%, respectivamente. Sin embargo, las concentraciones correspondientes de estradiol en el estado de equilibrio (a las 4 semanas) no diferían entre ambos grupos terapéuticos. No se observó un

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

aumento de acontecimientos adversos relacionados con el exemestano en las pacientes con cáncer de mama avanzado y positividad de receptores hormonales que recibieron la asociación. No es probable que el aumento de la concentración de exemestano repercuta en la eficacia o la seguridad.

Efectos Adversos: Cáncer de mama avanzado con positividad de receptores hormonales, tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático, y carcinoma avanzado de células renales

Resumen del perfil toxicológico

La información sobre las reacciones adversas se basa principalmente en datos procedentes de cuatro ensayos clínicos de fase III aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo:

- **BOLERO-2 (CRAD001Y2301):** Afinitor asociado a exemestano en el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico y positividad de receptores estrogénicos, resistentes al letrozol o al anastrozol. En la fecha de cierre del análisis provisional (11 de febrero de 2011), la mediana de duración del tratamiento fue de 14,6 semanas en las pacientes del grupo de Afinitor y de 12,0 semanas en las del grupo del placebo más exemestano.
- **RADIANT-3 (CRAD001C2324):** Afinitor más un tratamiento complementario óptimo en pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos avanzados. La mediana de duración del tratamiento enmascarado del estudio fue de 37,8 semanas en los pacientes que recibieron Afinitor y de 16,1 semanas en los del grupo del placebo.
- **RADIANT-2 (CRAD001C2325):** Afinitor más Octreotida de absorción lenta en pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados (tumores carcinoides) principalmente de origen gastrointestinal o pulmonar. La mediana de duración del tratamiento enmascarado del estudio fue de 37,0 semanas en los pacientes que recibieron Afinitor y de 36,6 semanas en los del grupo del placebo.
- **RECORD-1 (CRAD001C2240):** Afinitor más un tratamiento complementario óptimo en pacientes con carcinoma avanzado de células renales. La mediana de duración del tratamiento enmascarado del estudio fue de 141 días en los pacientes que recibieron Afinitor y de 60 días en los del grupo del placebo.

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 10\%$ en al menos un ensayo de fase III y posiblemente relacionadas con el tratamiento según el investigador) fueron (en orden decreciente de frecuencia): estomatitis, exantema, diarrea, fatiga, infecciones, astenia, náuseas, edema periférico, disminución del apetito, cefalea, disgeusia, epistaxis, inflamación de la mucosa,

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

neumonitis, disminución del peso, vómitos, prurito, tos, disnea, piel seca, trastorno ungueal y fiebre (pirexia). Las reacciones adversas de grado 3 o 4 más frecuentes (incidencia $\geq 2\%$ en al menos un ensayo de fase III) fueron: estomatitis, fatiga, diarrea, infecciones, neumonitis y diabetes mellitus.

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos
La Tabla 2 presenta la categoría de frecuencia de las reacciones adversas notificadas con una incidencia $\geq 5\%$ en los pacientes que recibieron Afinitor (10 mg/día) en al menos uno de los ensayos fundamentales; todos los términos incluidos se basan en el mayor porcentaje registrado en un ensayo fundamental.

Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema las reacciones adversas figuran por orden decreciente de frecuencia. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) muy raras ($< 1/10\ 000$), incluidas las notificaciones aisladas.

Ver Tabla 2 Reacciones adversas registradas en al menos un ensayo fundamental y por lo menos en el 5% de los pacientes, con mayor frecuencia en el grupo de Afinitor que en el del placebo.

A continuación se citan otras reacciones adversas que ocurrieron en al menos un ensayo de fase III con mayor frecuencia en el grupo de Afinitor que en el del placebo, aunque con una incidencia $< 5\%$, y que se consideraron de importancia clínica. Todos los términos incluidos se basan en el mayor porcentaje registrado en un ensayo fundamental.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Infrecuente: Aplasia exclusivamente eritrocítica (eritroblastopenia) ($< 1\%$)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Deshidratación (2,5%), agravamiento de la diabetes mellitus existente (1,1%)

Infrecuente: Diabetes mellitus de nueva aparición ($< 1\%$)

Trastornos psiquiátricos

Frecuente: Insomnio (3,3%)

Trastornos del sistema nervioso

Infrecuente: Ageusia ($< 1\%$)

Trastornos vasculares

Frecuente: Hemorragia (4,7%, en diversos emplazamientos)

Infrecuente: Trombosis venosa profunda ($< 1\%$)

Trastornos cardíacos

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Infrecuente: Insuficiencia cardíaca congestiva (<1%)

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Frecuentes: Embolia pulmonar (1,5%), hemoptisis (1,1%)

Infrecuente: Síndrome de dificultad respiratoria aguda (edema pulmonar fulminante) (<1%)

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Dolor bucal (3,7%), dolor abdominal (3,6%), dispepsia (2,9%), disfagia (2,6%)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Eritrodisestesia palmoplantar (síndrome mano-pie) (4,7%), eritema (3,7%)

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo

Frecuente: Artralgia (2,8%)

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Proteinuria (2,5%), insuficiencia renal (2,3%, incluida la insuficiencia renal aguda), micción diurna elevada (1,8%)

Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración

Frecuente: Dolor torácico (1,1%)

Infrecuente: Cicatrización deficiente de heridas (<1%)

Anomalías de laboratorio de importancia clínica notificadas en al menos un ensayo fundamental y con mayor frecuencia en el grupo de Afinitor que en el del placebo

En todos los ensayos de fase III, la mayoría de las anomalías de laboratorio de importancia clínica se registraron con una incidencia $\geq 10\%$ (enumeradas por orden decreciente de frecuencia):

Cifras reducidas de magnitudes hemáticas tales como hemoglobina, linfocitos, trombocitos y neutrófilos (o, en forma colectiva, pancitopenia). Cifras elevadas de magnitudes bioquímicas tales como colesterol, triglicéridos, glucosa, aspartato-aminotransferasas, creatinina, alanina-aminotransferasas y bilirrubina. Cifras reducidas de magnitudes bioquímicas tales como fosfato y potasio.

La mayoría de las anomalías eran leves (grado 1) o moderadas (grado 2). Entre las anomalías de grado 4 hubo disminuciones de las cifras de linfocitos (2,2%), hemoglobina (2%) y potasio (2%), neutrófilos, trombocitos y fosfato (<1% en cada caso) y aumentos de las cifras de creatinina (1%), colesterol, aspartato-aminotransferasas, alanina-aminotransferasas, bilirrubina y glucosa (<1% en cada caso).

Complejo de esclerosis tuberosa (TSC) asociado a un angiomiolipoma renal

Resumen del perfil toxicológico

Los datos descritos a continuación se basan en un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, de doble enmascaramiento y comparativo entre Afinitor (n = 79) y

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

el placebo (n = 39), que se realizó en pacientes con TSC asociado a un angiomiolipoma o con linfangioleiomiomatosis (LAM) esporádica asociada a un angiomiolipoma. La mediana de duración del tratamiento enmascarado del estudio fue de 38,1 semanas (entre 2 y 105 semanas) en los pacientes del grupo de Afinitor y de 34,0 semanas (entre 9 y 112 semanas) en los que recibieron el placebo. La exposición total fue de 67,7 años-paciente en el grupo de Afinitor y de 29,9 años-paciente en el grupo del placebo. La mediana de edad de los pacientes era de 31,0 años (entre 18,0 y 61,0 años). En la fecha de cierre de la base de datos, el 91,1% de los pacientes del grupo de Afinitor y el 66,7% de los del grupo del placebo permanecían en el estudio. No se observó ninguna diferencia evidente en la proporción de pacientes que dejaron de tomar el medicamento del estudio debido a reacciones adversas (el 2,5% de los del grupo de Afinitor y el 2,6% de los del placebo).

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 10\%$ y posiblemente relacionadas con el tratamiento según el investigador) fueron: estomatitis, hipercolesterolemia, acné, fatiga, anemia, elevación de la lactato-deshidrogenasa sanguínea, leucocitopenia y náuseas. Las reacciones adversas de grado 3-4 más frecuentes (incidencia $\geq 2\%$ y posiblemente relacionadas con el tratamiento según el investigador) fueron: estomatitis y amenorrea. Se notificó una muerte en el grupo de Afinitor como resultado del estado epiléptico en un paciente que tenía antecedentes de convulsiones rebeldes; el investigador del estudio no consideró que pudiera guardar relación con el medicamento administrado.

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en el ensayo clínico La Tabla 3 presenta la categoría de frecuencia de las reacciones adversas notificadas con una incidencia $\geq 5\%$ en pacientes que recibieron 10 mg de Afinitor por día en este ensayo clínico de fase III.

Las reacciones adversas descritas en este ensayo clínico de fase III se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de frecuencia. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 3 Reacciones adversas registradas en al menos el 5% de los pacientes y con mayor frecuencia en el grupo de Afinitor que en el del placebo.

A continuación se citan otras reacciones adversas que ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de Afinitor que en el del placebo, aunque con una incidencia $< 5\%$, y se consideraron de importancia clínica.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Trastornos del sistema inmunitario

Frecuente: Hipersensibilidad (1,3%)

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Disgeusia (3,8%), ageusia (1,3%)

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Frecuentes: Epistaxis (3,8%), neumonitis (1,3%)

Trastornos renales y urinarios

Frecuente: Insuficiencia renal aguda (1,3%)

Trastornos del aparato reproductor y de las mamas

Frecuentes: Menorragia (3,8%), hemorragia vaginal (3,8%), retraso de la menstruación (1,3%)

Anomalías de laboratorio de importancia clínica

La mayoría de las anomalías de laboratorio que revestían importancia clínica se registraron con una frecuencia $\geq 10\%$ (enumeradas por orden decreciente de frecuencia):

Cifras reducidas de magnitudes hemáticas tales como hemoglobina, leucocitos, neutrófilos, linfocitos y trombocitos. Cifras elevadas de magnitudes bioquímicas tales como colesterol, triglicéridos, aspartato-aminotransferasas, alanina-aminotransferasas, glucosa y bilirrubina. Cifras reducidas de magnitudes bioquímicas tales como fosfato en sangre.

La mayoría de las anomalías de laboratorio eran leves (de grado 1) o moderadas (de grado 2). Las anomalías de laboratorio de grado 3-4 más frecuentes fueron las reducciones de las cifras de fosfato (5,1%), fibrinógeno (2,5%), linfocitos y neutrófilos (1,3% en cada caso) y las elevaciones de las cifras de fosfatasa-alcalina sérica, potasio, aspartato-aminotransferasa y alanina-aminotransferasa (1,3% en cada caso).

TSC asociado a astrocitoma subependimario de células gigantes (ASCG)

Ensayo de fase III en pacientes con TSC asociado a un ASCG

Resumen del perfil toxicológico

Los datos descritos a continuación se basan en un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, de doble enmascaramiento y comparativo entre Afinitor (n = 78) y el placebo (n = 39), que se realizó en pacientes con TSC asociado a un ASCG, con independencia de la edad. La mediana de edad de los pacientes era de 9,5 años (entre 0,8 y 26,6 años). La mediana de duración del tratamiento enmascarado del estudio fue de 9,6 meses (entre 5,5 y 18,1 meses) en los pacientes del grupo de Afinitor y de 8,3 meses (entre 3,2 y 18,3 meses) en los que recibieron el placebo. La exposición total fue de 66,5 años-paciente en el grupo de Afinitor y de 30,8 años-paciente en el grupo del placebo. En la fecha de cierre de la base de datos, el 97,4% de los pacientes del grupo de Afinitor y el 79,5% de los pacientes del grupo del placebo seguían participando en el

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

estudio. En ningún paciente se suspendió el medicamento del estudio debido a reacciones adversas.

La reacción adversa más frecuente (incidencia $\geq 10\%$ y posiblemente relacionada con el tratamiento según el investigador) fue la estomatitis. Las reacciones adversas de grado 3 más frecuentes (incidencia $\geq 2\%$ y posiblemente relacionadas con el tratamiento según el investigador) fueron: estomatitis, neutropenia y gastroenteritis vírica. No se notificaron reacciones adversas de grado 4.

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en el ensayo clínico La Tabla 4 presenta la categoría de frecuencia de las reacciones adversas notificadas con una incidencia $\geq 5\%$ en pacientes que recibieron Afinitor en este ensayo clínico de fase III.

Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de frecuencia. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Ver Tabla 4 Reacciones adversas registradas en al menos el 5% de los pacientes del ensayo de fase III y con mayor frecuencia en el grupo de Afinitor que en el del placebo.

A continuación se citan otras reacciones adversas que ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de Afinitor que en el del placebo durante el ensayo de fase III, aunque con una incidencia $< 5\%$, y que se consideraron de importancia clínica.

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Otitis media (3,8%), gastroenteritis vírica (2,6%)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuente: Anemia (2,6%)

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Agresividad (1,3%), insomnio (1,3%)

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: Convulsión (2,6%)

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Frecuentes: Epistaxis (1,3%), neumonitis (1,3%)

Trastornos gastrointestinales

Frecuente: Dolor bucal (3,8%)

Trastornos del aparato reproductor y de las mamas

Frecuentes: Amenorrea (2,6%), menstruación irregular (1,3%)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración

Frecuente: Trastorno de la marcha (1,3%)

Pruebas complementarias

Frecuente: Elevación de la trigliceridemia (2,6%)

Anomalías de laboratorio de importancia clínica

Las anomalías de laboratorio consideradas de importancia clínica y registradas con una incidencia de $\geq 10\%$ (enumeradas por orden decreciente de frecuencia) fueron:

- Entre las magnitudes hematológicas: aumento del tiempo de tromboplastina parcial, neutropenia y anemia.
- Entre las magnitudes bioquímicas: hipercolesterolemia, elevación de la aspartato-aminotransferasa, hipertrigliceridemia, elevación de la alanina-aminotransferasa, hipofosfatemia e hipopotasemia.

La mayoría de las anomalías de laboratorio eran leves (de grado 1) o moderadas (de grado 2). La anomalía de laboratorio de grado 3 más frecuente (incidencia $\geq 2\%$ y observada con más frecuencia en el grupo de Afinitor que en el del placebo) fue la neutropenia.

Ensayo de fase II en pacientes con TSC asociado a un ASCG

El estudio CRAD001C2485 es un ensayo de fase II unicéntrico, no aleatorizado y sin enmascaramiento, en el que se administró Afinitor a pacientes de 3 años en adelante con TSC asociado a un ASCG (n = 28). La mediana de edad de los pacientes era de 11 años (entre 3 y 34 años). La mediana de duración del tratamiento fue de 34,2 meses (entre 4,7 y 47,1 meses). La exposición total fue de 75,6 años-paciente. En la fecha de cierre de la base de datos, el 89,3% de los pacientes seguían participando en el ensayo.

Reacciones adversas

A continuación se enumeran las reacciones adversas de importancia clínica que se registraron en el ensayo de fase II y no en el ensayo comparativo de fase III (Nota: el protocolo exigía que todas las infecciones se clasificaran como reacciones adversas):

- Muy frecuentes: sinusitis, celulitis, gastroenteritis, faringitis, otitis externa, infección cutánea, tiña corporal, infección gástrica, infección urinaria, forúnculo, rinofaringitis, diarrea, dermatitis acneiforme, acné, conjuntivitis e hipertrigliceridemia.
- Frecuentes: infección, absceso en una extremidad, bronquitis vírica, agitación, inflamación faríngea, gastritis, vómitos, proteinuria, disminución de la inmunoglobulina G en sangre.

Otras reacciones adversas de grado 3 de importancia clínica registradas en el ensayo de fase II (incidencia $\geq 2\%$) fueron neutropenia y sendos casos de sinusitis, neumonía, absceso en una extremidad y bronquitis vírica.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Las siguientes reacciones adversas de importancia clínica se registraron en una categoría de frecuencia más elevada en el ensayo de fase II que en el ensayo comparativo de fase III (aumento de frecuentes a muy frecuentes):

- Muy frecuentes: infección de las vías respiratorias altas, otitis media, neumonía, tos, fiebre (pirexia), aumento de la colesterolemia, aumento de la trigliceridemia y disminución de la cifra de neutrófilos.

Anomalías de laboratorio de importancia clínica

A continuación se citan otras anomalías de laboratorio de importancia clínica observadas con una incidencia $\geq 10\%$ en el ensayo de fase II y que no se registraron en el ensayo comparativo de fase III:

- Entre las magnitudes hematológicas: leucocitopenia, trombocitopenia y linfopenia.
- Entre las magnitudes de bioquímica clínica: aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, hiperglucemia, hipercreatinemia e hipoglucemia.

Otras anomalías de laboratorio de grado 3 de importancia clínica registradas en el ensayo de fase II fueron la elevación de la fosfatasa alcalina en sangre y la elevación de la aspartato-aminotransferasa. Las anomalías de laboratorio de grado 4 de importancia clínica fueron la neutropenia y la linfopenia.

Reacciones adversas de especial interés

En los ensayos clínicos, el everolimus se ha asociado con casos graves de reactivación de la hepatitis B, algunos de ellos mortales. Cabe esperar que se produzca una reactivación de las infecciones durante los períodos de inmunodepresión.

En los ensayos clínicos y las notificaciones espontáneas realizadas desde la comercialización del producto, everolimus se ha asociado con casos de insuficiencia renal (algunos mortales) y proteinuria. Se aconseja vigilar la función renal.

En los ensayos clínicos y las notificaciones espontáneas realizadas desde la comercialización del producto, el everolimus se ha asociado con casos de amenorrea (algunos de amenorrea secundaria).

Condición de Venta: Venta Bajo Formula Facultativa.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia.

- Evaluación Farmacológica de la nueva forma farmacéutica de Tabletas Dispersables para las concentraciones de 2 mg, 3 mg y 5 mg.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Modificación de Indicaciones para los Expedientes 20032740, 20015216 y 20015207.
- Modificación de Dosificación para los Expedientes 20032740, 20015216 y 20015207.
- Modificación de Grupo Etario para los Expedientes 20032740, 20015216 y 20015207.
- Inserto versión 2012-PSB/GLC-0526-s de fecha de distribución 27 de Marzo de 2012, corregido el 22 de Mayo de 2012.
- Instrucciones Incluidas en el inserto.
- Declaración sucinta versión 2012-PSB/GLC-0526-s de fecha de distribución 27 de Marzo de 2012.
- Información para prescribir versión 2012-PSB/GLC-0526-s de fecha de distribución 27 de Marzo de 2012.
- Reacciones adversas para los Expedientes 20032740, 20015216 y 20015207.

Nuevas Indicaciones:

- Mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado y positividad de receptores hormonales, en asociación con un inhibidor de la aromataasa, después de una hormonoterapia.
- Pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático.
- Pacientes con carcinoma avanzado de células renales. Únicamente para pacientes que han fracasado en tratamientos con por lo menos un inhibidor de tirosin quinasa.
- Pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (TSC) asociado a un angiomiolipoma renal que no requiere cirugía inmediata (Acta No. 36 – Numeral 3.3.15 del 25 de Julio de 2012).
- Pacientes con TSC asociado a un astrocitoma subependimario de células gigantes (ASCG) que no requiere cirugía inmediata

Nota: Las demás modificaciones permanecen inalteradas.

Nueva Dosificación:

Posología y Administración

Afinitor se debe administrar por vía oral una vez al día, todos los días a la misma hora, sistemáticamente con o sin alimentos.

Afinitor se presenta en dos formas farmacéuticas: comprimidos de liberación inmediata (comprimidos) y comprimidos dispersables.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Los comprimidos dispersables de Afinitor se recomiendan únicamente para el tratamiento de los pacientes con TSC asociado a un ASCG y se utilizan junto con el análisis farmacológico de sangre.

Los comprimidos dispersables se disuelven rápidamente en agua y forman una suspensión que puede prepararse en una jeringa para uso oral o en un vaso pequeño.

El tratamiento debe continuar mientras se observen beneficios clínicos y no ocurran reacciones adversas intolerables.

Comprimidos

Los comprimidos se deben ingerir enteros con un vaso de agua. No se deben masticar ni triturar. Si el paciente no puede deglutir comprimidos, los comprimidos de Afinitor deben disgregarse por completo en un vaso de agua (que contenga unos 30 ml) mediante agitación suave justo antes de beberlos. Se debe enjuagar el vaso con un volumen igual de agua y beber todo el líquido para garantizar la administración de la dosis completa.

Comprimidos dispersables

Los comprimidos dispersables de Afinitor deben tomarse únicamente como suspensión y no deglutirse enteros, masticarse ni triturarse. La suspensión puede prepararse en una jeringa para uso oral o en un vaso pequeño. Es importante asegurarse de que se administra la dosis completa. En el apartado instrucciones de uso y manipulación se ofrecen unas instrucciones completas e ilustradas para la administración de los comprimidos dispersables.

- Empleo de la jeringa para uso oral:

Se introduce el número necesario de comprimidos dispersables (un máximo de cinco comprimidos de 2 mg, de tres comprimidos de 3 mg o de dos comprimidos de 5 mg) en el interior de una jeringa para uso oral de 10 ml. Se inserta el émbolo y se presiona hacia dentro hasta que entre en contacto con los comprimidos dispersables. Se aspira de un vaso un volumen de agua suficiente para cubrir los comprimidos dispersables (5 ml aproximadamente). Además, se aspiran al interior de la jeringa unos 4 ml de aire. Una vez llena esta, se coloca en un vaso (con la punta hacia arriba) y se espera 3 minutos a que el contenido se disgregue.

Antes de administrar el medicamento, se voltea suavemente la jeringa para uso oral cinco veces. Sujetándola con la punta hacia arriba, se elimina con cuidado el exceso de aire. Se dispensa de inmediato todo el contenido de la jeringa en la boca del paciente, despacio y con suavidad.

Seguidamente se aspiran los mismos volúmenes de agua y de aire al interior de la jeringa para uso oral y se agita en círculos el contenido para suspender las partículas residuales. Dicho contenido debe administrarse como se ha

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

descrito anteriormente para tener la seguridad de que se ha dispensado la dosis completa.

Uso de un vaso pequeño: En un vaso pequeño (de 100 ml como máximo) que contenga unos 25 ml de agua se introducen el número necesario de comprimidos dispersables (un máximo de cinco comprimidos de 2 mg, de tres comprimidos de 3 mg o de dos comprimidos de 5 mg). Se espera 3 minutos a que los comprimidos se disgreguen. Se revuelve suavemente el contenido con una cuchara inmediatamente antes de beberlo. Se enjuaga el vaso con un volumen igual de agua y se revuelve con la misma cuchara para suspender las partículas residuales de comprimidos. Se bebe el líquido del enjuague para tener la seguridad de que se ha administrado la dosis completa.

- Modificaciones posológicas en el cáncer de mama avanzado con positividad de receptores hormonales, en los tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático, en el carcinoma avanzado de células renales y en el TSC asociado a un angiomiolipoma renal:
Adición de tabla No. 1 con reacciones adversas.

- Posología en el TSC asociado a astrocitoma subependimario de células gigantes (ASCG):

El tratamiento con everolimus (Afinitor) debe instaurarlo un médico experimentado en el tratamiento de pacientes con TSC que tenga acceso a servicios de análisis farmacológico de sangre. En los pacientes en tratamiento por TSC asociado a un ASCG deben determinarse las concentraciones sanguíneas de everolimus.

Puede que haya que ajustar la dosis para obtener un efecto terapéutico óptimo. Las dosis toleradas y eficaces varían de unos pacientes a otros. La administración concurrente de un tratamiento antiepiléptico puede afectar al metabolismo del everolimus y contribuir a esta diversidad.

La posología se individualiza en función de la superficie corporal (SC, en m²) utilizando la fórmula de Dubois, en la que el peso (W) se expresa en kilogramos y la estatura (H), en centímetros:

$$SC = (W^{0,425} \times H^{0,725}) \times 0,007184$$

La dosis diaria inicial de Afinitor recomendada para el tratamiento de pacientes con TSC asociado a un ASCG es de 4,5 mg/m², redondeada a la dosis farmacéutica más próxima de Afinitor en comprimidos dispersables o de Afinitor en comprimidos. Se pueden combinar distintas dosis farmacéuticas de comprimidos dispersables de Afinitor para obtener la dosis deseada. Asimismo, se pueden combinar distintas dosis farmacéuticas de comprimidos de Afinitor para obtener la dosis deseada.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Unas dos semanas después de iniciar el tratamiento se deben determinar las concentraciones mínimas de everolimus en sangre. Es preciso ajustar la dosis para lograr concentraciones mínimas de entre 3 y 15 ng/ml. Con miras a lograr una eficacia óptima, y si la tolerabilidad lo permite, se puede aumentar la dosis para alcanzar concentraciones mínimas más altas dentro de ese intervalo. Si las concentraciones son inferiores a 3 ng/ml, se puede aumentar la dosis diaria en 2 mg (en los pacientes que tomen comprimidos dispersables) o en 2,5 mg (en los que tomen comprimidos), según la tolerabilidad.

Se debe evaluar el volumen del ASCG unos tres meses después de iniciar el tratamiento con everolimus (Afinitor) y ajustar ulteriormente la dosis en función de las variaciones del volumen tumoral, la concentración mínima correspondiente y la tolerabilidad.

Nota: La dosificación y administración para las demás indicaciones permanece inalterada.

- Modificaciones posológicas en el TSC asociado a un ASCG:

Reacciones adversas:

El tratamiento de las reacciones adversas graves o intolerables puede exigir la reducción provisoria de la dosis o la interrupción del tratamiento.

Si es preciso reducir la dosis, se propone que sea aproximadamente un 50% más baja que la que se estaba administrando. En el caso de reducciones de la dosis por debajo de la menor dosis farmacéutica disponible en comprimidos, debe estudiarse la posibilidad de administrar el medicamento en días alternos.

Inhibidores moderados del CYP3A4 o de la glucoproteína P (PgP)

Se debe tener cautela a la hora de administrar Afinitor con inhibidores moderados del CYP3A4 o de la PgP. Si es necesario coadministrar un inhibidor moderado del CYP3A4 o de la PgP, reduzca la dosis diaria de Afinitor en un 50% aproximadamente. Tal vez sea necesario reducir aún más la dosis para mitigar las reacciones adversas.

Se deben determinar las concentraciones mínimas de everolimus unas dos semanas después de la adición de un inhibidor moderado del CYP3A4 o de la PgP. Si se suspende la administración del inhibidor moderado, se debe volver a administrar la dosis de everolimus (Afinitor) que se administraba antes de instaurar dicho inhibidor y determinar de nuevo la concentración mínima de everolimus unas dos semanas después .

Inductores potentes del CYP3A4

Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4. Los pacientes que estén recibiendo también inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., fármacos antiepilépticos inductores de enzimas) pueden necesitar una

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

dosis mayor de everolimus (Afinitor) para lograr concentraciones mínimas de entre 3 y 15 ng/ml.

Si las concentraciones son inferiores a 3 ng/ml, puede aumentarse la dosis diaria en 2 mg (en los pacientes que estén tomando comprimidos dispersables) o en 2,5 mg (en los que estén tomando comprimidos), comprobando la concentración mínima y evaluando la tolerabilidad antes de aumentarla.

Si se suspende la administración del inductor potente, se debe volver a administrar la dosis de everolimus (Afinitor) que se administraba antes de instaurar dicho inductor y determinar de nuevo la concentración mínima de everolimus unas dos semanas después.

- **Cambio de forma farmacéutica:**

Cuando se cambie de una forma farmacéutica a otra, se ajustará la dosis redondeándola a la dosis farmacéutica más próxima (en miligramos) de la nueva formulación y se determinará la concentración mínima de everolimus unas dos semanas después.

Análisis farmacológico de sangre en pacientes tratados por TSC asociado a un ASCG:

Es preciso determinar las concentraciones sanguíneas de everolimus en los pacientes tratados por TSC asociado a un ASCG utilizando un método bioanalítico validado de cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas (LC-MS). Se medirán las concentraciones mínimas unas dos semanas después de la dosis inicial, después de cada cambio de dosis o de forma farmacéutica, después de iniciar o modificar la coadministración de inductores o inhibidores del CYP3A4, y después de cualquier variación del estado funcional hepático (clase de Child-Pugh). Se debe ajustar la dosis con el objetivo de alcanzar concentraciones mínimas de everolimus de entre 3 y 15 ng/ml, según la tolerabilidad.

Con miras a lograr una eficacia óptima, y si la tolerabilidad lo permite, se puede aumentar la dosis para alcanzar concentraciones mínimas más altas dentro de ese intervalo.

Nuevo Grupo Etario: Posología en poblaciones especiales

Población pediátrica

- No se recomienda el uso de Afinitor en pacientes pediátricos con cáncer.
- No se recomienda el uso de Afinitor en pacientes pediátricos con TSC asociado a un angiomiolipoma renal en ausencia de un ASCG.
- Las recomendaciones posológicas en pacientes pediátricos con TSC asociado a un ASCG concuerdan con las de la población adulta correspondiente, salvo en el caso de pacientes con disfunción hepática. No

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

se recomienda el uso de Afinitor en los pacientes menores de 18 años con TSC asociado a un ASCG y disfunción hepática.

Pacientes con disfunción hepática

TSC asociado a un ASCG:

Pacientes de 18 años en adelante:

- Disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh): el 75% de la dosis calculada basándose en la SC (redondeada a la dosis farmacéutica más próxima).
- Disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh): el 25% de la dosis calculada basándose en la SC (redondeada a la dosis farmacéutica más próxima).
- Disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh): No se recomienda.

Se deben determinar las concentraciones mínimas de everolimus en la sangre aproximadamente dos semanas después de comenzar el tratamiento o después de cualquier variación del estado funcional hepático del paciente (clase de Child-Pugh). Se debe ajustar la dosis para lograr concentraciones mínimas de entre 3 y 15 ng/ml. Con miras a lograr una eficacia óptima, y si la tolerabilidad lo permite, se puede aumentar la dosis para alcanzar concentraciones mínimas más altas dentro de ese intervalo. Si las concentraciones son inferiores a 3 ng/ml, se puede aumentar la dosis diaria en 2 mg (en los pacientes que tomen comprimidos dispersables) o en 2,5 mg (en los que tomen comprimidos), según la tolerabilidad.

Pacientes menores de 18 años:

No se recomienda el uso de Afinitor en los pacientes menores de 18 años con TSC asociado a un ASCG y disfunción hepática.

Nota. Las poblaciones aprobadas para las demás indicaciones permanecen inalteradas.

Nuevas Racciones Adversas: Reacciones Adversas

Cambio en las reacciones adversas relacionadas a TSC asociado a astrocitoma subependimario de células gigantes (ASCG)

Ensayo de fase III en pacientes con TSC asociado a un ASCG.

Propiedades Farmcocinéticas: Información adicional para la forma farmacéutica de tabletas dispersables:

Biodisponibilidad relativa de los comprimidos dispersables:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Cuando se administran los comprimidos dispersables de everolimus en forma de suspensión en agua, el $AUC_{0-\infty}$ es equivalente a la de los comprimidos de liberación inmediata de everolimus.

Las concentraciones mínimas previstas de everolimus en el estado de equilibrio tras la administración diaria eran similares para ambas formas farmacéuticas. Sin embargo, con los comprimidos dispersables, la $C_{m\acute{a}x}$ de everolimus era algo más baja (entre un 64% y un 80% de la registrada con los comprimidos de liberación inmediata).

Farmacología clínica

Información adicional para población pediátrica en relación a tabletas dispersables:

Pacientes pediátricos

- Afinitor no está indicado en pacientes pediátricos con cáncer (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN) ni en pacientes pediátricos con complejo de esclerosis tuberosa (TSC) asociado a un angiomiolipoma renal en ausencia de un ASCG.
- En los pacientes con TSC asociado a un ASCG, la $C_{m\acute{i}n}$ del everolimus era aproximadamente proporcional a la dosis dentro del intervalo posológico comprendido entre 1,35 mg/m² y 14,4 mg/m².
- En los pacientes con TSC asociado a un ASCG, los valores de la media geométrica de la $C_{m\acute{i}n}$ normalizada según la dosis en mg/m² registrados en pacientes menores de 10 años y de entre 10 y 18 años eran estadísticamente inferiores a los observados en adultos (>18 años), lo que indica que la depuración de everolimus es mayor en los pacientes más jóvenes.

Relación entre la exposición y la respuesta

Tras la administración diaria de 5 o 10 mg de everolimus, se observó una moderada correlación entre la disminución de la fosforilación de 4E-BP1 (P4E-BP1) en el tejido tumoral y la $C_{m\acute{i}n}$ sanguínea media de dicho fármaco en el estado de equilibrio. Datos adicionales indican que la inhibición de la fosforilación de la cinasa S6 es muy sensible a la inhibición de mTOR por parte del everolimus. La inhibición de la fosforilación de eIF-4G fue completa en todas las concentraciones mínimas ($C_{m\acute{i}n}$) que siguieron a las dosis de 10 mg diarios.

En los pacientes con TSC asociado a un ASCG, un análisis basado en un modelo indicó que cuando se multiplicaba por 2 la $C_{m\acute{i}n}$, el tamaño del tumor se reducía un 13% (IC del 95%: -18,2%, -7,5%) respecto al inicial, lo que era estadísticamente significativo en un nivel de significación del 5%.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

La supervivencia sin progresión tendía a prolongarse conforme aumentaba la $C_{mín}$ de everolimus normalizada con respecto al tiempo (definida como el cociente [área bajo la curva de $C_{mín}$ en función del tiempo transcurrido desde el comienzo del estudio hasta el acontecimiento]/[tiempo transcurrido desde el comienzo del estudio hasta el acontecimiento]) en los pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos avanzados (TNEp, cociente de riesgos: 0,73; IC del 95%: 0,50-1,08) y en los pacientes con tumores carcinoides avanzados (cociente de riesgos 0,66; IC del 95%: 0,40-1,08).

La $C_{mín}$ de everolimus afectó a la probabilidad de reducción del tamaño del tumor ($p < 0,001$), con cocientes de posibilidades (odds ratios) de 1,62 y 1,46, respectivamente, cuando se modificó la exposición de 5 ng/ml a 10 ng/ml en los pacientes con TNEp avanzados y en los pacientes con tumores carcinoides avanzados.

Información de estudios clínicos

TSC asociado a un ASCG

Ensayo de fase III en pacientes con TSC asociado a un ASCG.

Información adicional para instrucciones de uso para las tabletas dispersables:
Afinitor debe conservarse fuera del alcance y de la vista de los niños.

Instrucciones de uso y manipulación

Preparación de una suspensión oral de Afinitor utilizando comprimidos dispersables

Información importante

- Cada jeringa para uso oral es adecuada para preparar una suspensión que contenga una dosis comprendida entre 2 mg y 10 mg. Si se receta una dosis mayor, divida la dosis y repita el procedimiento utilizando la misma jeringa.
- Para preparar la suspensión utilice únicamente agua (del grifo o mineral sin gas).
- Limpie siempre la jeringa para uso oral con agua limpia después de utilizarla y manténgala completamente seca hasta el siguiente uso.

La jeringa para uso oral solo debe utilizarse para preparar la suspensión oral de Afinitor.

Preparación de una dosis de suspensión de AFINITOR a partir de comprimidos dispersables utilizando la jeringa para uso oral.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar:

La evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica de Tabletas Dispersables para las concentraciones de 2 mg, 3 mg y 5 mg. Se incluyen en la norma farmacológica: 18.4.0.0.N10

La modificación de Indicaciones para los Expedientes 20032740, 20015216 y 20015207, quedando estas como:

- **Mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado y positividad de receptores hormonales, en asociación con un inhibidor de la aromataasa, después de una hormonoterapia.**
- **Pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático.**
- **Pacientes con carcinoma avanzado de células renales. Únicamente para pacientes que han fracasado en tratamientos con por lo menos un inhibidor de tirosin quinasa.**
- **Pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (TSC) asociado a un angiomiolipoma renal que no requiere cirugía inmediata.**
- **Pacientes con TSC asociado a un astrocitoma subependimario de células gigantes (ASCG) que no requiere cirugía inmediata**

La modificación de dosificación para los expedientes 20032740, 20015216 y 20015207.

La modificación de grupo etario para los expedientes 20032740, 20015216 y 20015207.

El inserto versión 2012-PSB/GLC-0526-s de fecha de distribución 27 de Marzo de 2012, corregido el 22 de Mayo de 2012.

Las instrucciones incluidas en el inserto.

La declaración sucinta versión 2012-PSB/GLC-0526-s de fecha de distribución 27 de Marzo de 2012.

La Información para prescribir versión 2012-PSB/GLC-0526-s de fecha de distribución 27 de Marzo de 2012.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Las reacciones adversas para los Expedientes 20032740, 20015216 y 20015207.

Nueva Dosificación:

Posología y Administración

Afinitor se debe administrar por vía oral una vez al día, todos los días a la misma hora, sistemáticamente con o sin alimentos.

Afinitor se presenta en dos formas farmacéuticas: comprimidos de liberación inmediata (comprimidos) y comprimidos dispersables.

Los comprimidos dispersables de Afinitor se recomiendan únicamente para el tratamiento de los pacientes con TSC asociado a un ASCG y se utilizan junto con el análisis farmacológico de sangre.

Los comprimidos dispersables se disuelven rápidamente en agua y forman una suspensión que puede prepararse en una jeringa para uso oral o en un vaso pequeño.

El tratamiento debe continuar mientras se observen beneficios clínicos y no ocurran reacciones adversas intolerables.

Comprimidos

Los comprimidos se deben ingerir enteros con un vaso de agua. No se deben masticar ni triturar. Si el paciente no puede deglutir comprimidos, los comprimidos de Afinitor deben disgregarse por completo en un vaso de agua (que contenga unos 30 ml) mediante agitación suave justo antes de beberlos. Se debe enjuagar el vaso con un volumen igual de agua y beber todo el líquido para garantizar la administración de la dosis completa.

Comprimidos dispersables

Los comprimidos dispersables de Afinitor deben tomarse únicamente como suspensión y no deglutirse enteros, masticarse ni triturarse. La suspensión puede prepararse en una jeringa para uso oral o en un vaso pequeño. Es importante asegurarse de que se administra la dosis completa. En el apartado instrucciones de uso y manipulación se ofrecen unas instrucciones completas e ilustradas para la administración de los comprimidos dispersables.

- **Empleo de la jeringa para uso oral:**

Se introduce el número necesario de comprimidos dispersables (un máximo de cinco comprimidos de 2 mg, de tres comprimidos de 3 mg o de dos comprimidos de 5 mg) en el interior de una jeringa para uso oral de 10 ml. Se inserta el émbolo y se presiona hacia dentro hasta que entre en contacto con los comprimidos dispersables. Se aspira de un vaso un

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

volumen de agua suficiente para cubrir los comprimidos dispersables (5 ml aproximadamente). Además, se aspiran al interior de la jeringa unos 4 ml de aire. Una vez llena esta, se coloca en un vaso (con la punta hacia arriba) y se espera 3 minutos a que el contenido se disgregue.

Antes de administrar el medicamento, se voltea suavemente la jeringa para uso oral cinco veces. Sujetándola con la punta hacia arriba, se elimina con cuidado el exceso de aire. Se dispensa de inmediato todo el contenido de la jeringa en la boca del paciente, despacio y con suavidad.

Seguidamente se aspiran los mismos volúmenes de agua y de aire al interior de la jeringa para uso oral y se agita en círculos el contenido para suspender las partículas residuales. Dicho contenido debe administrarse como se ha descrito anteriormente para tener la seguridad de que se ha dispensado la dosis completa.

Uso de un vaso pequeño: En un vaso pequeño (de 100 ml como máximo) que contenga unos 25 ml de agua se introducen el número necesario de comprimidos dispersables (un máximo de cinco comprimidos de 2 mg, de tres comprimidos de 3 mg o de dos comprimidos de 5 mg). Se espera 3 minutos a que los comprimidos se disgreguen. Se revuelve suavemente el contenido con una cuchara inmediatamente antes de beberlo. Se enjuaga el vaso con un volumen igual de agua y se revuelve con la misma cuchara para suspender las partículas residuales de comprimidos. Se bebe el líquido del enjuague para tener la seguridad de que se ha administrado la dosis completa.

- **Modificaciones posológicas en el cáncer de mama avanzado con positividad de receptores hormonales, en los tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático, en el carcinoma avanzado de células renales y en el TSC asociado a un angiomiolipoma renal:**

Adición de tabla No. 1 con reacciones adversas.

- **Posología en el TSC asociado a astrocitoma subependimario de células gigantes (ASCG):**

El tratamiento con everolimus (Afinitor) debe instaurarlo un médico experimentado en el tratamiento de pacientes con TSC que tenga acceso a servicios de análisis farmacológico de sangre. En los pacientes en tratamiento por TSC asociado a un ASCG deben determinarse las concentraciones sanguíneas de everolimus.

Puede que haya que ajustar la dosis para obtener un efecto terapéutico óptimo. Las dosis toleradas y eficaces varían de unos pacientes a otros.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

La administración concurrente de un tratamiento antiepiléptico puede afectar al metabolismo del everolimus y contribuir a esta diversidad.

La posología se individualiza en función de la superficie corporal (SC, en m²) utilizando la fórmula de Dubois, en la que el peso (W) se expresa en kilogramos y la estatura (H), en centímetros:

$$SC = (W^{0,425} \times H^{0,725}) \times 0,007184$$

La dosis diaria inicial de Afinitor recomendada para el tratamiento de pacientes con TSC asociado a un ASCG es de 4,5 mg/m², redondeada a la dosis farmacéutica más próxima de Afinitor en comprimidos dispersables o de Afinitor en comprimidos. Se pueden combinar distintas dosis farmacéuticas de comprimidos dispersables de Afinitor para obtener la dosis deseada. Asimismo, se pueden combinar distintas dosis farmacéuticas de comprimidos de Afinitor para obtener la dosis deseada.

Unas dos semanas después de iniciar el tratamiento se deben determinar las concentraciones mínimas de everolimus en sangre. Es preciso ajustar la dosis para lograr concentraciones mínimas de entre 3 y 15 ng/ml. Con miras a lograr una eficacia óptima, y si la tolerabilidad lo permite, se puede aumentar la dosis para alcanzar concentraciones mínimas más altas dentro de ese intervalo. Si las concentraciones son inferiores a 3 ng/ml, se puede aumentar la dosis diaria en 2 mg (en los pacientes que tomen comprimidos dispersables) o en 2,5 mg (en los que tomen comprimidos), según la tolerabilidad.

Se debe evaluar el volumen del ASCG unos tres meses después de iniciar el tratamiento con everolimus (Afinitor) y ajustar ulteriormente la dosis en función de las variaciones del volumen tumoral, la concentración mínima correspondiente y la tolerabilidad.

Nota: La dosificación y administración para las demás indicaciones permanece inalterada.

- **Modificaciones posológicas en el TSC asociado a un ASCG:**

Reacciones adversas:

El tratamiento de las reacciones adversas graves o intolerables puede exigir la reducción provisoria de la dosis o la interrupción del tratamiento. Si es preciso reducir la dosis, se propone que sea aproximadamente un 50% más baja que la que se estaba administrando. En el caso de reducciones de la dosis por debajo de la menor dosis farmacéutica disponible en comprimidos, debe estudiarse la posibilidad de administrar el medicamento en días alternos.

Inhibidores moderados del CYP3A4 o de la glucoproteína P (PgP)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Se debe tener cautela a la hora de administrar Afinitor con inhibidores moderados del CYP3A4 o de la PgP. Si es necesario coadministrar un inhibidor moderado del CYP3A4 o de la PgP, reduzca la dosis diaria de Afinitor en un 50% aproximadamente. Tal vez sea necesario reducir aún más la dosis para mitigar las reacciones adversas.

Se deben determinar las concentraciones mínimas de everolimus unas dos semanas después de la adición de un inhibidor moderado del CYP3A4 o de la PgP. Si se suspende la administración del inhibidor moderado, se debe volver a administrar la dosis de everolimus (Afinitor) que se administraba antes de instaurar dicho inhibidor y determinar de nuevo la concentración mínima de everolimus unas dos semanas después.

Inductores potentes del CYP3A4

Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4. Los pacientes que estén recibiendo también inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., fármacos antiepilépticos inductores de enzimas) pueden necesitar una dosis mayor de everolimus (Afinitor) para lograr concentraciones mínimas de entre 3 y 15 ng/ml.

Si las concentraciones son inferiores a 3 ng/ml, puede aumentarse la dosis diaria en 2 mg (en los pacientes que estén tomando comprimidos dispersables) o en 2,5 mg (en los que estén tomando comprimidos), comprobando la concentración mínima y evaluando la tolerabilidad antes de aumentarla.

Si se suspende la administración del inductor potente, se debe volver a administrar la dosis de everolimus (Afinitor) que se administraba antes de instaurar dicho inductor y determinar de nuevo la concentración mínima de everolimus unas dos semanas después.

- **Cambio de forma farmacéutica:**

Cuando se cambie de una forma farmacéutica a otra, se ajustará la dosis redondeándola a la dosis farmacéutica más próxima (en miligramos) de la nueva formulación y se determinará la concentración mínima de everolimus unas dos semanas después.

Análisis farmacológico de sangre en pacientes tratados por TSC asociado a un ASCG:

Es preciso determinar las concentraciones sanguíneas de everolimus en los pacientes tratados por TSC asociado a un ASCG utilizando un método bioanalítico validado de cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas (LC-MS). Se medirán las concentraciones

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

mínimas unas dos semanas después de la dosis inicial, después de cada cambio de dosis o de forma farmacéutica, después de iniciar o modificar la coadministración de inductores o inhibidores del CYP3A4, y después de cualquier variación del estado funcional hepático (clase de Child-Pugh). Se debe ajustar la dosis con el objetivo de alcanzar concentraciones mínimas de everolimus de entre 3 y 15 ng/ml, según la tolerabilidad.

Con miras a lograr una eficacia óptima, y si la tolerabilidad lo permite, se puede aumentar la dosis para alcanzar concentraciones mínimas más altas dentro de ese intervalo.

Nuevo Grupo Etario: Posología en poblaciones especiales

Población pediátrica

- No se recomienda el uso de Afinitor en pacientes pediátricos con cáncer.
- No se recomienda el uso de Afinitor en pacientes pediátricos con TSC asociado a un angiomiolipoma renal en ausencia de un ASCG.
- Las recomendaciones posológicas en pacientes pediátricos con TSC asociado a un ASCG concuerdan con las de la población adulta correspondiente, salvo en el caso de pacientes con disfunción hepática. No se recomienda el uso de Afinitor en los pacientes menores de 18 años con TSC asociado a un ASCG y disfunción hepática.

Pacientes con disfunción hepática

TSC asociado a un ASCG:

Pacientes de 18 años en adelante:

- Disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh): el 75% de la dosis calculada basándose en la SC (redondeada a la dosis farmacéutica más próxima).
- Disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh): el 25% de la dosis calculada basándose en la SC (redondeada a la dosis farmacéutica más próxima).
- Disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh): No se recomienda.

Se deben determinar las concentraciones mínimas de everolimus en la sangre aproximadamente dos semanas después de comenzar el tratamiento o después de cualquier variación del estado funcional hepático del paciente (clase de Child-Pugh). Se debe ajustar la dosis para lograr concentraciones mínimas de entre 3 y 15 ng/ml. Con miras a lograr una eficacia óptima, y si la tolerabilidad lo permite, se puede aumentar la

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

dosis para alcanzar concentraciones mínimas más altas dentro de ese intervalo. Si las concentraciones son inferiores a 3 ng/ml, se puede aumentar la dosis diaria en 2 mg (en los pacientes que tomen comprimidos dispersables) o en 2,5 mg (en los que tomen comprimidos), según la tolerabilidad.

Pacientes menores de 18 años:

No se recomienda el uso de Afinitor en los pacientes menores de 18 años con TSC asociado a un ASCG y disfunción hepática.

Nota. Las poblaciones aprobadas para las demás indicaciones permanecen inalteradas.

Nuevas Racciones Adversas: Reacciones Adversas

Cambio en las reacciones adversas relacionadas a TSC asociado a astrocitoma subependimario de células gigantes (ASCG)

Ensayo de fase III en pacientes con TSC asociado a un ASCG.

Propiedades Farmcocinéticas: Información adicional para la forma farmacéutica de tabletas dispersables:

Biodisponibilidad relativa de los comprimidos dispersables:

Cuando se administran los comprimidos dispersables de everolimus en forma de suspensión en agua, el $AUC_{0-\infty}$ es equivalente a la de los comprimidos de liberación inmediata de everolimus.

Las concentraciones mínimas previstas de everolimus en el estado de equilibrio tras la administración diaria eran similares para ambas formas farmacéuticas. Sin embargo, con los comprimidos dispersables, la $C_{máx}$ de everolimus era algo más baja (entre un 64% y un 80% de la registrada con los comprimidos de liberación inmediata).

Farmacología clínica

Información adicional para población pediátrica en relación a tabletas dispersables:

Pacientes pediátricos

- Afinitor no está indicado en pacientes pediátricos con cáncer (véase el apartado **POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN**) ni en pacientes pediátricos con complejo de esclerosis tuberosa (TSC) asociado a un angiomiolipoma renal en ausencia de un ASCG.
- En los pacientes con TSC asociado a un ASCG, la $C_{mín}$ del everolimus era aproximadamente proporcional a la dosis dentro del intervalo posológico comprendido entre 1,35 mg/m² y 14,4 mg/m².

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- En los pacientes con TSC asociado a un ASCG, los valores de la media geométrica de la $C_{mín}$ normalizada según la dosis en mg/m² registrados en pacientes menores de 10 años y de entre 10 y 18 años eran estadísticamente inferiores a los observados en adultos (>18 años), lo que indica que la depuración de everolimus es mayor en los pacientes más jóvenes.

Relación entre la exposición y la respuesta

Tras la administración diaria de 5 o 10 mg de everolimus, se observó una moderada correlación entre la disminución de la fosforilación de 4E-BP1 (P4E-BP1) en el tejido tumoral y la $C_{mín}$ sanguínea media de dicho fármaco en el estado de equilibrio. Datos adicionales indican que la inhibición de la fosforilación de la cinasa S6 es muy sensible a la inhibición de mTOR por parte del everolimus. La inhibición de la fosforilación de eIF-4G fue completa en todas las concentraciones mínimas ($C_{mín}$) que siguieron a las dosis de 10 mg diarios.

En los pacientes con TSC asociado a un ASCG, un análisis basado en un modelo indicó que cuando se multiplicaba por 2 la $C_{mín}$, el tamaño del tumor se reducía un 13% (IC del 95%: -18,2%, -7,5%) respecto al inicial, lo que era estadísticamente significativo en un nivel de significación del 5%.

La supervivencia sin progresión tendía a prolongarse conforme aumentaba la $C_{mín}$ de everolimus normalizada con respecto al tiempo (definida como el cociente [área bajo la curva de $C_{mín}$ en función del tiempo transcurrido desde el comienzo del estudio hasta el acontecimiento]/[tiempo transcurrido desde el comienzo del estudio hasta el acontecimiento]) en los pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos avanzados (TNEp, cociente de riesgos: 0,73; IC del 95%: 0,50-1,08) y en los pacientes con tumores carcinoides avanzados (cociente de riesgos 0,66; IC del 95%: 0,40-1,08).

La $C_{mín}$ de everolimus afectó a la probabilidad de reducción del tamaño del tumor ($p < 0,001$), con cocientes de posibilidades (odds ratios) de 1,62 y 1,46, respectivamente, cuando se modificó la exposición de 5 ng/ml a 10 ng/ml en los pacientes con TNEp avanzados y en los pacientes con tumores carcinoides avanzados.

Información de estudios clínicos

TSC asociado a un ASCG

Ensayo de fase III en pacientes con TSC asociado a un ASCG.

Información adicional para instrucciones de uso para las tabletas dispersables:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Afinitor debe conservarse fuera del alcance y de la vista de los niños.

Instrucciones de uso y manipulación

Preparación de una suspensión oral de Afinitor utilizando comprimidos dispersables

Información importante

- Cada jeringa para uso oral es adecuada para preparar una suspensión que contenga una dosis comprendida entre 2 mg y 10 mg. Si se receta una dosis mayor, divida la dosis y repita el procedimiento utilizando la misma jeringa.
- Para preparar la suspensión utilice únicamente agua (del grifo o mineral sin gas).
- Limpie siempre la jeringa para uso oral con agua limpia después de utilizarla y manténgala completamente seca hasta el siguiente uso.

La jeringa para uso oral solo debe utilizarse para preparar la suspensión oral de Afinitor.

Preparación de una dosis de suspensión de AFINITOR a partir de comprimidos dispersables utilizando la jeringa para uso oral.

3.1.5.3. AXIRON®

Expediente : 20054929

Radicado : 2012126765

Fecha : 2012/10/24

Interesado : Eli Lilly Interamerica INC.

Fabricante : Orion Corporation, Tengströminkatu, Fi-20360 Turku, Finlandia.

Composición: Cada 1,5 mL de solución contiene 30 mg de testosterona.

Forma farmacéutica: Solución tópica dérmica.

Indicaciones: Axiron® es un andrógeno indicado en hombres como terapia de reemplazo para las condiciones asociadas con una deficiencia o ausencia de testosterona endógena.

- Hipogonadismo primario (congénito o adquirido): insuficiencia testicular debido a condiciones tales como criptorquidia, torsión bilateral, orquitis, síndrome del escroto vacío, orquiectomía, síndrome de Klinefelter, quimioterapia o daño tóxico proveniente del alcohol o metales pesados. Estos hombres por lo general presentan concentraciones séricas bajas

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

de testosterona y concentraciones de gonadotropina (FSH, LH) superiores al rango normal.

- Hipogonadismo hipogonadotrófico (congénito o adquirido): deficiencia idiopática de gonadotropina o de hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) o lesión hipotálamo-hipotalámica proveniente de tumores, trauma o radiación. Estos hombres presentan concentraciones séricas bajas de testosterona pero las gonadotropinas se ubican dentro del rango normal a bajo.

Limitaciones importantes con respecto al uso: no se ha establecido la seguridad y la eficacia de Axiron® en hombres menores de 18 años.

Contraindicaciones:

- a. Axiron® está contraindicado en hombres con carcinoma de mama o carcinoma de próstata conocido o sospechado.
- b. Axiron® está contraindicado en mujeres que están embarazadas o que puedan quedar embarazadas o durante la lactancia. Axiron® puede provocar daño fetal cuando es administrado en mujeres embarazadas. Axiron® puede provocar reacciones adversas serias en los lactantes. Si una mujer embarazada está expuesta a Axiron®, debe ser informada acerca del daño potencial al feto.
- c. Hombres con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Precauciones y advertencias: Empeoramiento de la hiperplasia prostática benigna y riesgo potencial de cáncer de próstata.

- a. Monitorear a los pacientes con hiperplasia prostática benigna (HPB) respecto del empeoramiento de signos y síntomas de la HPB.
- b. Los pacientes tratados con Andrógenos pueden presentar un mayor riesgo de cáncer de próstata. Se deben realizar exámenes de cáncer de próstata a los pacientes antes de comenzar con el tratamiento. Se recomienda repetir estos estudios a los 3 o 6 meses después de iniciado el tratamiento, y luego, de acuerdo con las prácticas de evaluación del cáncer de próstata.

Potencial de exposición secundaria a la testosterona.

Se han informado casos de exposición secundaria a la testosterona en niños y mujeres con productos con testosterona de uso tópico aplicados en el abdomen o en los antebrazos, incluidos casos de exposición secundaria que provocaron la virilización en niños. Los signos y síntomas incluyeron el agrandamiento del pene o clítoris, la aparición de vello público, aumento de las erecciones y libido, conducta agresiva y aumento de la maduración ósea. En la mayoría de los

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

casos, estos signos y síntomas se revirtieron cuando se eliminó la exposición a la testosterona. Sin embargo, en algunos casos, el agrandamiento de los genitales no volvió al tamaño adecuado normal para la edad y la maduración ósea permaneció modestamente superior a la edad cronológica. El riesgo de transferencia se vio aumentado en algunos casos al no observar las precauciones relativas al uso adecuado del producto con testosterona de uso tópico. Los niños y las mujeres deben evitar el contacto con los sitios de aplicación sin lavar o sin estar cubiertos de prendas en hombres que usan Axiron®

El médico tratante debe prestar atención a los cambios inadecuados en el tamaño de los genitales o en la aparición de vello público o libido en niños o los cambios en la distribución del vello corporal, el aumento significativo del acné u otros signos de virilización en mujeres adultas. Asimismo, se debe alertar al médico tratante respecto de la posibilidad de exposición secundaria a la testosterona. El tratamiento con testosterona debe suspenderse de inmediato por lo menos hasta que se hayan identificado las causas de la virilización.

Policitemia.

Los aumentos en el hematocrito, indicativos de los incrementos en los glóbulos rojos, pueden requerir la disminución o suspensión de la testosterona. Se debe verificar el hematocrito antes de iniciar el tratamiento con testosterona. Resultaría adecuado evaluar nuevamente el hematocrito cada 3 a 6 meses después de iniciado el tratamiento con testosterona, y luego, en forma anual. Si el hematocrito se eleva, se debe suspender el tratamiento hasta que el hematocrito disminuya a un nivel aceptable. Un incremento en los glóbulos rojos puede aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos.

Uso en mujeres.

Debido a la falta de estudios controlados en mujeres y a los potenciales efectos virilizantes, Axiron® no está indicado para su uso en mujeres [véase Contraindicaciones y Uso en poblaciones especiales]

Potencial de efectos adversos en la espermatogénesis.

A grandes dosis de andrógenos exógenos, incluido el Axiron®, se puede suprimir la espermatogénesis mediante la inhibición por retroalimentación de la hormona folículo estimulante pituitaria (FSH) que posiblemente puede provocar efectos adversos en los parámetros del semen incluido el recuento de espermatozoides.

Efectos adversos hepáticos.

El uso prolongado de elevadas dosis de 17-alfa-alquilo andrógenos orales activos (metiltestosterona) se ha asociado con efectos adversos hepáticos serios (hepatitis peliósica, neoplasmas hepáticos, hepatitis colestásica e ictericia). La hepatitis peliósica puede resultar una complicación con riesgo de vida o fatal. El tratamiento a largo plazo con enantato de testosterona

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

intramuscular ha provocado múltiples adenomas hepáticos. Se desconoce si Axiron® provoca estos efectos adversos.

Edema.

Los andrógenos, incluido el Axiron®, pueden favorecer la retención de sodio y agua. El edema, con insuficiencia cardíaca congestiva o sin ella, puede resultar una complicación seria en pacientes con enfermedades cardíacas, renales o hepáticas.

Puede aparecer ginecomastia y puede persistir en pacientes tratados por hipogonadismo con andrógenos, incluido Axiron®.

Apnea del sueño.

El tratamiento con testosterona de hombres hipogonadales puede potenciar la apnea del sueño en algunos pacientes, en especial en aquellos con factores de riesgo tales como obesidad y enfermedad pulmonar crónica.

Lípidos.

Los cambios en el perfil de los lípidos séricos pueden requerir el ajuste de la dosis o la suspensión del tratamiento con testosterona.

Hipercalcemia.

Los andrógenos, incluido Axiron®, deben ser utilizados con cuidado en los pacientes con cáncer con riesgo de hipercalcemia (e hipercalciuria asociada). Se recomienda realizar un monitoreo periódico de las concentraciones séricas de calcio en estos pacientes.

Disminución de la globulina transportadora de tiroxina.

Los andrógenos, incluido Axiron®, pueden disminuir las concentraciones de las globulinas transportadores de tiroxina, provocando una disminución de la concentración sérica total de T4 y el aumento de la recaptación de T3 y T4 por resina. Sin embargo la concentración de hormona tiroidea libre permanece sin cambios y no existen evidencias clínicas de disfunción tiroidea.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis inicial recomendada de Axiron® (testosterona) solución tópica dérmica es de 60 mg de testosterona (2 descargas), aplicada una vez al día.

Para asegurar la dosificación adecuada, se deben medir las concentraciones de testosterona sérica una vez iniciado el tratamiento a fin de asegurarse que se alcanzan las concentraciones deseadas (300 ng/ dL- 1050 ng/dL). La dosis de Axiron® puede ajustarse en base a la concentración sérica de testosterona obtenida de una sola extracción de sangre realizada entre las 2 y 8 horas posteriores a la aplicación de Axiron® y por lo menos 14 días después de iniciar el tratamiento o después del ajuste de la dosis.

Si la concentración sérica obtenida de testosterona es inferior a 300 ng/dL, la dosis diaria de testosterona puede aumentarse de 60 mg (2 descargas) a 90 mg (3 descargas) o de 90 mg a 120 mg (4 descargas). Si la concentración

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

sérica de testosterona excede 1050 ng/dL, la dosis diaria de testosterona debe disminuirse de 60 mg (2 descargas) a 30 mg (1 descarga) de acuerdo a lo indicado por el médico. Si la concentración sérica de testosterona excede regularmente 1050 ng/dL con la menor dosis diaria de 30 mg (1 descarga), se debe suspender el tratamiento con Axiron®.

El sitio de la aplicación y la dosis de Axiron® no son intercambiables con otros productos con testosterona de uso tópico.

Vía de administración: Tópica.

Interacciones: Insulina.

Pueden ocurrir cambios en la sensibilidad a la insulina o el control glucémico en pacientes tratados con andrógenos. En los pacientes diabéticos, los efectos metabólicos de los andrógenos pueden disminuir la glucosa en sangre y por lo tanto, el requerimiento de insulina.

Anticoagulantes orales.

Pueden observarse cambios en la actividad anticoagulante con andrógenos. El monitoreo más frecuente del RIN y del tiempo de protrombina está recomendado en pacientes que reciben anticoagulantes, en especial al inicio y finalización del tratamiento con andrógenos.

Corticoesteroides.

El uso concomitante de testosterona con ACTH o con corticoesteroides puede provocar el aumento en la retención de líquidos y debe monitorearse cuidadosamente, en particular en pacientes con enfermedades cardíacas, renales o hepáticas.

Efectos Adversos: Experiencia en estudios clínicos.

Dado que los estudios clínicos se realizan bajo una diversidad de condiciones, los índices de reacciones adversas observados en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse en forma directa con los índices en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar los índices observados en la práctica.

Estudios clínicos en hombres hipogonadales.

La Tabla muestra las reacciones adversas derivadas del tratamiento que fueron informadas por ya sea > 4% de 155 pacientes en el estudio de Fase 3 de 120 días o por > 4% de 71 pacientes que continuaron usando AXIRON™ por un período de hasta 180 días. Esta información refleja la experiencia principalmente con una dosis de testosterona de 60 mg, que fue administrada a todos los pacientes al inicio del estudio, y que fue la dosis de mantenimiento

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

para 97 pacientes. Sin embargo, las dosis utilizadas oscilaron de 30 mg a 120 mg.

Evento	120 días (155 pacientes)	180 días (71 pacientes)
Irritación en el sitio de aplicación	11 (7%)	6 (8%)
Eritema en el sitio de aplicación	8 (5%)	5 (7%)
Cefalea	8 (5%)	4 (6%)
Aumento del hematocrito	6 (4%)	5 (7%)
Diarrea	4 (3%)	3 (4%)
Vómitos	4 (3%)	3 (4%)
Aumento de PSA (antígeno prostático específico)	2 (1%)	3 (4%)

Condición de Venta: Con formula facultativa.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia, con el fin de continuar el proceso de renovación del Registro Sanitario.

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica de Solución tópica dérmica.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Estudios Farmacocinéticos.
- Inserto versión CDS09FEB2011 v2.0 (10Sep12).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar el producto de la referencia:

Composición: Cada 1,5 mL de solución Contiene 30 mg de testosterona.

Forma farmacéutica: Solución tópica dérmica.

Indicaciones:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- **Axiron®** es un andrógeno indicado en hombres como terapia de reemplazo para las condiciones asociadas con una deficiencia o ausencia de testosterona endógena.
- **Hipogonadismo primario (congénito o adquirido):** insuficiencia testicular debido a condiciones tales como criptorquidia, torsión bilateral, orquitis, síndrome del escroto vacío, orquiectomía, síndrome de Klinefelter, quimioterapia o daño tóxico proveniente del alcohol o metales pesados. Estos hombres por lo general presentan concentraciones séricas bajas de testosterona y concentraciones de gonadotropina (FSH, LH) superiores al rango normal.
- **Hipogonadismo hipogonadotrófico (congénito o adquirido):** deficiencia idiopática de gonadotropina o de hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) o lesión hipotálamo-hipotalámica proveniente de tumores, trauma o radiación. Estos hombres presentan concentraciones séricas bajas de testosterona pero las gonadotropinas se ubican dentro del rango normal a bajo.

Limitaciones importantes con respecto al uso: no se ha establecido la seguridad y la eficacia de Axiron® en hombres menores de 18 años.

Contraindicaciones:

- a. **Axiron®** está contraindicado en hombres con carcinoma de mama o carcinoma de próstata conocido o sospechado.
- b. **Axiron®** está contraindicado en mujeres que están embarazadas o que puedan quedar embarazadas o durante la lactancia. **Axiron®** puede provocar daño fetal cuando es administrado en mujeres embarazadas. **Axiron®** puede provocar reacciones adversas serias en los lactantes. Si una mujer embarazada está expuesta a **Axiron®**, debe ser informada acerca del daño potencial al feto.
- c. **Hombres con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la fórmula.**

Precauciones y Advertencias: Empeoramiento de la hiperplasia prostática benigna y riesgo potencial de cáncer de próstata.

- a. **Monitorear a los pacientes con hiperplasia prostática benigna (HPB) respecto del empeoramiento de signos y síntomas de la HPB.**
- b. **Los pacientes tratados con Andrógenos pueden presentar un mayor riesgo de cáncer de próstata. Se deben realizar exámenes de cáncer de próstata a los pacientes antes de comenzar con el tratamiento. Se recomienda repetir estos estudios a los 3 o 6 meses**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

después de iniciado el tratamiento, y luego, de acuerdo con las prácticas de evaluación del cáncer de próstata.

Potencial de exposición secundaria a la testosterona.

Se han informado casos de exposición secundaria a la testosterona en niños y mujeres con productos con testosterona de uso tópico aplicados en el abdomen o en los antebrazos, incluidos casos de exposición secundaria que provocaron la virilización en niños. Los signos y síntomas incluyeron el agrandamiento del pene o clítoris, la aparición de vello público, aumento de las erecciones y libido, conducta agresiva y aumento de la maduración ósea. En la mayoría de los casos, estos signos y síntomas se revirtieron cuando se eliminó la exposición a la testosterona. Sin embargo, en algunos casos, el agrandamiento de los genitales no volvió al tamaño adecuado normal para la edad y la maduración ósea permaneció modestamente superior a la edad cronológica. El riesgo de transferencia se vio aumentado en algunos casos al no observar las precauciones relativas al uso adecuado del producto con testosterona de uso tópico. Los niños y las mujeres deben evitar el contacto con los sitios de aplicación sin lavar o sin estar cubiertos de prendas en hombres que usan Axiron®

El médico tratante debe prestar atención a los cambios inadecuados en el tamaño de los genitales o en la aparición de vello público o libido en niños o los cambios en la distribución del vello corporal, el aumento significativo del acné u otros signos de virilización en mujeres adultas. Asimismo, se debe alertar al médico tratante respecto de la posibilidad de exposición secundaria a la testosterona. El tratamiento con testosterona debe suspenderse de inmediato por lo menos hasta que se hayan identificado las causas de la virilización.

Policitemia.

Los aumentos en el hematocrito, indicativos de los incrementos en los glóbulos rojos, pueden requerir la disminución o suspensión de la testosterona. Se debe verificar el hematocrito antes de iniciar el tratamiento con testosterona. Resultaría adecuado evaluar nuevamente el hematocrito cada 3 a 6 meses después de iniciado el tratamiento con testosterona, y luego, en forma anual. Si el hematocrito se eleva, se debe suspender el tratamiento hasta que el hematocrito disminuya a un nivel aceptable. Un incremento en los glóbulos rojos puede aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos.

Uso en mujeres.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Debido a la falta de estudios controlados en mujeres y a los potenciales efectos virilizantes, Axiron® no está indicado para su uso en mujeres

Potencial de efectos adversos en la espermatogénesis.

A grandes dosis de andrógenos exógenos, incluido el Axiron®, se puede suprimir la espermatogénesis mediante la inhibición por retroalimentación de la hormona folículo estimulante pituitaria (FSH) que posiblemente puede provocar efectos adversos en los parámetros del semen incluido el recuento de espermatozoides.

Efectos adversos hepáticos.

El uso prolongado de elevadas dosis de 17-alfa-alquilo andrógenos orales activos (metiltestosterona) se ha asociado con efectos adversos hepáticos serios (hepatitis peliósica, neoplasmas hepáticos, hepatitis colestásica e ictericia). La hepatitis peliósica puede resultar una complicación con riesgo de vida o fatal. El tratamiento a largo plazo con enantato de testosterona intramuscular ha provocado múltiples adenomas hepáticos. Se desconoce si Axiron® provoca estos efectos adversos.

Edema.

Los andrógenos, incluido el Axiron®, pueden favorecer la retención de sodio y agua. El edema, con insuficiencia cardíaca congestiva o sin ella, puede resultar una complicación seria en pacientes con enfermedades cardíacas, renales o hepáticas.

Puede aparecer ginecomastia y puede persistir en pacientes tratados por hipogonadismo con andrógenos, incluido Axiron®.

Apnea del sueño.

El tratamiento con testosterona de hombres hipogonadales puede potenciar la apnea del sueño en algunos pacientes, en especial en aquellos con factores de riesgo tales como obesidad y enfermedad pulmonar crónica.

Lípidos.

Los cambios en el perfil de los lípidos séricos pueden requerir el ajuste de la dosis o la suspensión del tratamiento con testosterona.

Hipercalcemia.

Los andrógenos, incluido Axiron®, deben ser utilizados con cuidado en los pacientes con cáncer con riesgo de hipercalcemia (e hipercalciuria)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

asociada). Se recomienda realizar un monitoreo periódico de las concentraciones séricas de calcio en estos pacientes.

Disminución de la globulina transportadora de tiroxina.

Los andrógenos, incluido Axiron®, pueden disminuir las concentraciones de las globulinas transportadores de tiroxina, provocando una disminución de la concentración sérica total de T4 y el aumento de la recaptación de T3 y T4 por resina. Sin embargo la concentración de hormona tiroidea libre permanece sin cambios y no existen evidencias clínicas de disfunción tiroidea.

Dosificación y grupo etario: La dosis inicial recomendada de Axiron® (testosterona) solución tópica dérmica es de 60 mg de testosterona (2 descargas), aplicada una vez al día.

Para asegurar la dosificación adecuada, se deben medir las concentraciones de testosterona sérica una vez iniciado el tratamiento a fin de asegurarse que se alcanzan las concentraciones deseadas (300 ng/dL- 1050 ng/dL). La dosis de Axiron® puede ajustarse en base a la concentración sérica de testosterona obtenida de una sola extracción de sangre realizada entre las 2 y 8 horas posteriores a la aplicación de Axiron® y por lo menos 14 días después de iniciar el tratamiento o después del ajuste de la dosis.

Si la concentración sérica obtenida de testosterona es inferior a 300 ng/dL, la dosis diaria de testosterona puede aumentarse de 60 mg (2 descargas) a 90 mg (3 descargas) o de 90 mg a 120 mg (4 descargas). Si la concentración sérica de testosterona excede 1050 ng/dL, la dosis diaria de testosterona debe disminuirse de 60 mg (2 descargas) a 30 mg (1 descarga) de acuerdo a lo indicado por el médico. Si la concentración sérica de testosterona excede regularmente 1050 ng/dL con la menor dosis diaria de 30 mg (1 descarga), se debe suspender el tratamiento con Axiron®.

El sitio de la aplicación y la dosis de Axiron® no son intercambiables con otros productos con testosterona de uso tópico.

Vía de administración: Tópica (Axilar).

Interacciones: Insulina.

Pueden ocurrir cambios en la sensibilidad a la insulina o el control glucémico en pacientes tratados con andrógenos. En los pacientes diabéticos, los efectos metabólicos de los andrógenos pueden disminuir la glucosa en sangre y por lo tanto, el requerimiento de insulina.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Anticoagulantes orales.

Pueden observarse cambios en la actividad anticoagulante con andrógenos. El monitoreo más frecuente del RIN y del tiempo de protrombina está recomendado en pacientes que reciben anticoagulantes, en especial al inicio y finalización del tratamiento con andrógenos.

Corticoesteroides.

El uso concomitante de testosterona con ACTH o con corticoesteroides puede provocar el aumento en la retención de líquidos y debe monitorearse cuidadosamente, en particular en pacientes con enfermedades cardíacas, renales o hepáticas.

Efectos Adversos: Experiencia en estudios clínicos.

Dado que los estudios clínicos se realizan bajo una diversidad de condiciones, los índices de reacciones adversas observados en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse en forma directa con los índices en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar los índices observados en la práctica.

Estudios clínicos en hombres hipogonadales.

La Tabla muestra las reacciones adversas derivadas del tratamiento que fueron informadas por ya sea > 4% de 155 pacientes en el estudio de Fase 3 de 120 días o por > 4% de 71 pacientes que continuaron usando AXIRONTM por un período de hasta 180 días. Esta información refleja la experiencia principalmente con una dosis de testosterona de 60 mg, que fue administrada a todos los pacientes al inicio del estudio, y que fue la dosis de mantenimiento para 97 pacientes. Sin embargo, las dosis utilizadas oscilaron de 30 mg a 120 mg.

Evento	120 días (155 pacientes)	180 días (71 pacientes)
Irritación en el sitio de aplicación	11 (7%)	6 (8%)
Eritema en el sitio de aplicación	8 (5%)	5 (7%)
Cefalea	8 (5%)	4 (6%)
Aumento del hematocrito	6 (4%)	5 (7%)
Diarrea	4 (3%)	3 (4%)
Vómitos	4 (3%)	3 (4%)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Aumento de PSA (antígeno prostático específico)	2 (1%)	3 (4%)
--	---------------	---------------

Condición de Venta: Venta bajo fórmula médica. Uso por especialista

Norma farmacológica: 9.1.1.0.N10

Se recomienda aceptar el Inserto versión CDS09FEB2011 v2.0 (10Sep12) para el producto de la referencia.

Los reportes e informes de farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales - Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.5.4. CARDIOCAP A® CÁPSULAS

Expediente : 20054983
 Radicado : 2012127229
 Fecha : 2012/10/25
 Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición:

Cada cápsula contiene telmisartán 40 mg, amlodipino 5 mg.
 Cada cápsula contiene telmisartán 40 mg, amlodipino 10 mg.
 Cada cápsula contiene telmisartán 80 mg, amlodipino 5mg.
 Cada cápsula contiene telmisartán 80 mg, amlodipino 10 mg.

Forma farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión esencial en adultos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos, a los derivados de dihidropiridina o a alguno de los excipientes.

- Segundo y tercer trimestres del embarazo.
- Trastornos obstructivos biliares e insuficiencia hepática grave.
- Choque (incluyendo choque cardiogénico).
- Hipotensión grave.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
 Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
 Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo (p.ej. estenosis valvular aórtica severa).
- Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable tras infarto de miocardio.

Precauciones y advertencias: No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo.

Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo

Insuficiencia hepática
Hipertensión renovascular
Insuficiencia renal y trasplante renal
Hipovolemia intravascular
Aldosteronismo primario
Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva
Angina inestable, infarto agudo de miocardio
Insuficiencia cardíaca
Pacientes diabéticos tratados con insulina o antidiabéticos
Hiperpotasemia.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología

La dosis recomendada de las cápsulas de Telmisartán + Amlodipino es una cápsula al día.

La dosis máxima recomendada es 80 mg/10 mg, una cápsula por día. Telmisartán + Amlodipino está indicado para tratamientos de larga duración.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de dosis para pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. La experiencia con pacientes con insuficiencia renal grave o en hemodiálisis es limitada. Se recomienda precaución al utilizar este producto en estos pacientes ya que amlodipino y telmisartán no son dializables.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Pacientes con insuficiencia hepática

Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Para telmisartán la posología no debe superar los 40 mg una vez al día. El producto está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia del producto en pacientes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Forma de administración

Puede tomarse con o sin alimentos. Se recomienda tomar con un poco de líquido.

Vía de administración: Oral.

Interacciones: A tener en cuenta en el uso concomitante

-Otros medicamentos antihipertensivos

El efecto hipotensor puede verse incrementado por el uso concomitante de otros medicamentos antihipertensivos.

-Medicamentos con potencial hipotensor

Con base a sus propiedades farmacológicas es posible que los siguientes medicamentos potencien el efecto hipotensor de todos los antihipertensivos incluyendo Telmisartán + Amlodipino, p. ej., baclofeno, amifostina, neurolépticos o antidepresivos. Además, la hipotensión ortostática puede agravarse por el alcohol.

-Corticosteroides (administración sistémica)

Disminución del efecto antihipertensivo.

Interacciones relacionadas con telmisartán

Uso concomitante no recomendado

-Diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio

-Litio

-Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos

-Interacciones relacionadas con amlodipino

-Uso concomitante que requiere precaución

-Inhibidores del CYP3A4

A tener en cuenta en el uso concomitante

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Otros

Amlodipino ha sido administrado de forma segura con digoxina, warfarina, atorvastatina, sildenafilo, antiácidos (gel de hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, simeticona)

Efectos adversos: Las reacciones adversas más comunes incluyen mareo y edema periférico. El síncope grave ocurre raramente (en menos de 1 caso por cada 1.000 pacientes).

La seguridad y tolerabilidad de Telmisartán + Amlodipino ha sido evaluada en cinco estudios clínicos controlados con más de 3.500 pacientes, de los cuales más de 2.500 recibieron telmisartán en combinación con amlodipino.

Condición de Venta: Con fórmula médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia en las concentraciones de Cardicap A 40 mg / 5 mg, Cardicap A 40 mg / 10 mg, Cardicap A 80 mg / 5 mg, Cardicap A 80 mg / 10 mg.

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica cápsulas.
- Inclusión en Normas Farmacológicas.
- Condición de venta.
- Inserto versión LME86212- R0 / OCT / 2012.
- Información para prescribir.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los productos de la referencia:

Composición:

Cada cápsula contiene telmisartán 40 mg, amlodipino 5 mg

Cada cápsula contiene telmisartán 40 mg, amlodipino 10 mg

Cada cápsula contiene telmisartán 80 mg, amlodipino 5mg

Cada cápsula contiene telmisartán 80 mg, amlodipino 10 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Únicamente con la indicación: “Tratamiento de la hipertensión esencial en adultos que no han respondido al tratamiento con amlodipino o telmisartán de forma independiente”

Con las siguientes contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos, a los derivados de dihidropiridina o a alguno de los excipientes.
- Segundo y tercer trimestres del embarazo.
- Trastornos obstructivos biliares e insuficiencia hepática grave.
- Choque (incluyendo choque cardiogénico).
- Hipotensión grave.
- Obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo (p.ej. estenosis valvular aórtica severa).
- Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable tras infarto de miocardio.
- Coadministración con aliskireno en pacientes diabéticos.

Precauciones y advertencias: No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo.

Quando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Insuficiencia hepática. Hipertensión renovascular. Insuficiencia renal y trasplante renal. Hipovolemia intravascular. Aldosteronismo primario. Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva Angina inestable, infarto agudo de miocardio. Insuficiencia cardíaca. Pacientes diabéticos tratados con insulina o antidiabéticos. Hiperpotasemia.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de las cápsulas de Telmisartán + Amlodipino es una cápsula al día.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

La dosis máxima recomendada es 80 mg/10 mg, una cápsula por día. Telmisartán + Amlodipino está indicado para tratamientos de larga duración.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de dosis para pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. La experiencia con pacientes con insuficiencia renal grave o en hemodiálisis es limitada. Se recomienda precaución al utilizar este producto en estos pacientes ya que amlodipino y telmisartán no son dializables.

Pacientes con insuficiencia hepática

Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Para telmisartán la posología no debe superar los 40 mg una vez al día. El producto está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia del producto en pacientes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Forma de administración

Puede tomarse con o sin alimentos. Se recomienda tomar con un poco de líquido.

Vía de administración: Oral.

Interacciones: A tener en cuenta en el uso concomitante

-Otros medicamentos antihipertensivos

El efecto hipotensor puede verse incrementado por el uso concomitante de otros medicamentos antihipertensivos.

-Medicamentos con potencial hipotensor

Con base a sus propiedades farmacológicas es posible que los siguientes medicamentos potencien el efecto hipotensor de todos los antihipertensivos incluyendo Telmisartán + Amlodipino, p. ej., baclofeno, amifostina, neurolépticos o antidepresivos. Además, la hipotensión ortostática puede agravarse por el alcohol.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

-Corticosteroides (administración sistémica)
Disminución del efecto antihipertensivo. Interacciones relacionadas con telmisartán

Uso concomitante no recomendado

- Diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio**
- Litio**
- Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos**
- Interacciones relacionadas con amlodipino**
- Uso concomitante que requiere precaución**
- Inhibidores del CYP3A4**

A tener en cuenta en el uso concomitante:

Otros.

Amlodipino ha sido administrado de forma segura con digoxina, warfarina, atorvastatina, sildenafil, antiácidos (gel de hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, simeticona)

Efectos adversos: Las reacciones adversas más comunes incluyen mareo y edema periférico. El síncope grave ocurre raramente (en menos de 1 caso por cada 1.000 pacientes).

La seguridad y tolerabilidad de Telmisartán + Amlodipino ha sido evaluada en cinco estudios clínicos controlados con más de 3.500 pacientes, de los cuales más de 2.500 recibieron telmisartán en combinación con amlodipino.

Condición de Venta: Venta bajo fórmula médica.

Norma Farmacológica: 7.3.0.0.N30.

Debe presentar el inserto y la información para prescribir para su evaluación en donde se incluyan las indicaciones aprobadas en este concepto y además incluir en contraindicaciones: “La coadministración con aliskireno en pacientes diabéticos”.

Los reportes e informes de farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Especiales - Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.5.5. CARDIOCAP H® CÁPSULAS

Expediente : 20054982
Radicado : 2012127226
Fecha : 2012/10/25
Interesado : Laboratorios Legrand S.A

Composición:

Cada cápsula con microgranulos contiene 40 mg de telmisartan + 12.5 mg de hidroclorotiazida.

Cada cápsula con microgranulos contiene 80 mg de telmisartan + 12.5 mg de hidroclorotiazida.

Cada cápsula con microgranulos contiene 80 mg de telmisartan + 25 mg de hidroclorotiazida.

Forma farmacéutica: Cápsulas.

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión esencial. La asociación a dosis fijas de telmisartán más hidroclorotiazida está indicado en adultos cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente sólo con telmisartán.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos
- Hipersensibilidad a otras sustancias derivadas de la sulfonamida
- Segundo y tercer trimestres del embarazo
- Colestasis y trastornos obstructivos biliares.
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).
- Hipopotasemia refractaria, hipercalcemia.

Precauciones y advertencias:

- Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARA II) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo.

Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

- Insuficiencia hepática
- Hipertensión renovascular
- Insuficiencia renal y trasplante renal
- Fertilidad, embarazo y lactancia

Dosificación y Grupo Etario:

Posología

Este medicamento se recomienda en dosis de una vez al día a pacientes cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente sólo con telmisartán. Se recomienda la titulación individual de la dosis de cada uno de los dos componentes, antes de cambiar a la asociación a dosis fijas.

Si es clínicamente apropiado, puede considerarse el cambio directo de la monoterapia a las asociaciones fijas.

Vía de administración: Oral.

Interacciones:

Litio

No se recomienda la administración conjunta de litio con Telmisartán + Hidroclorotiazida. Si esta asociación se considera imprescindible, se recomienda una cuidadosa monitorización del nivel de litio en suero durante la administración concomitante.

Medicamentos asociados con la pérdida de potasio y la hipopotasemia

Medicamentos que pueden aumentar los niveles de potasio o inducir hiperpotasemia

Glucósidos digitálicos.

La hipomagnesemia o hipopotasemia inducida por las tiazidas favorece la aparición de arritmia inducida por los digitálicos.

Otros agentes antihipertensivos

Telmisartán puede aumentar el efecto hipotensor de otros antihipertensivos.

Antidiabéticos (orales e insulina)

Puede ser necesario un ajuste de la dosis del antidiabético.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Metformina

La metformina debe utilizarse con precaución: existe riesgo de acidosis láctica, inducida por un posible fallo de la función renal, asociado a hidroclorotiazida.

Colestiramina y resinas de colestipol

La absorción de hidroclorotiazida se altera en presencia de resinas de intercambio aniónico.

Antiinflamatorios no esteroideos

El tratamiento con AINEs (es decir, ácido acetilsalicílico administrado en dosis propias de un tratamiento antiinflamatorio, inhibidores de la COX-2 y AINEs no selectivos) puede reducir los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de los diuréticos tiazídicos y los efectos antihipertensivos de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

En algunos pacientes con la función renal alterada (por ejemplo pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con la función renal alterada), la administración conjunta de antagonistas de los receptores de la angiotensina II y agentes inhibidores de la ciclooxigenasa puede resultar en un mayor deterioro de la función renal, incluyendo posible fallo renal agudo, que normalmente es reversible.

Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben ser hidratados de forma adecuada, y debe considerarse la monitorización de la función renal al inicio del tratamiento concomitante y de forma periódica a partir de entonces.

Aminas presoras (p.ej. noradrenalina)

El efecto de aminas presoras puede estar disminuido.

Miorrelajantes no despolarizantes (p.ej. tubocurarina)

Hidroclorotiazida puede potenciar el efecto de los miorrelajantes no despolarizantes.

Medicamentos utilizados en el tratamiento de la gota (p.ej. probenecid, sulfipirazona y alopurinol)

Puede ser necesario el ajuste de dosis de los medicamentos uricosúricos ya que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel de ácido úrico en suero. Puede ser necesario un aumento de la dosis del probenecid o de la sulfipirazona. La administración conjunta de la tiazida puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad del alopurinol.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Sales de calcio

El efecto hiperglucemiante de los beta-bloqueantes y del diazóxido puede ser potenciado por las tiazidas.

Las tiazidas pueden aumentar el riesgo de efectos adversos ocasionados por la amantadina.

Citotóxicos (p.ej. ciclofosfamida, metotrexato).

Efectos Adversos: La reacción adversa más frecuente es mareo. Raramente puede aparecer angioedema grave (=1/10.000 a <1/1.000).

La incidencia global de reacciones adversas descrita con Telmisartán + Hidroclorotiazida fue comparable a aquella descrita con sólo telmisartán, en ensayos clínicos controlados randomizados que incluyeron 1.471 pacientes randomizados que recibieron telmisartán asociado a hidroclorotiazida (835) o telmisartán solo (636).

Condición de Venta: Con fórmula Médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia en las concentraciones de 40 mg / 12,5 mg, 80 mg / 12,5 mg, 80 mg / 25 mg.

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica de Cápsulas.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Condición de venta con fórmula médica.
- Inserto versión LME86211- R0 Octubre/2012.
- Información para prescribir.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar el producto de la referencia en las concentraciones de 40 mg / 12,5 mg, 80 mg / 12,5 mg, 80 mg / 25 mg:

Composición:

Cada cápsula con microgránulos contiene 40 mg de telmisartán + 12.5 mg de hidroclorotiazida.

Cada cápsula con microgránulos contiene 80 mg de telmisartán + 12.5 mg de hidroclorotiazida.

Cada cápsula con microgránulos contiene 80 mg de telmisartán + 25 mg de hidroclorotiazida.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Forma farmacéutica: Cápsula dura.

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión esencial. La asociación a dosis fijas de telmisartán más hidroclorotiazida está indicado en adultos cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente sólo con telmisartán.

Con las siguientes contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos.
- Hipersensibilidad a otras sustancias derivadas de la sulfonamida.
- Segundo y tercer trimestres del embarazo.
- Colestasis y trastornos obstructivos biliares.
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).
- Hipopotasemia refractaria, hipercalcemia.
- Coadministración con aliskireno en pacientes diabéticos.

Precauciones y advertencias:

- Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARA II) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo.

Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

- Insuficiencia hepática
- Hipertensión renovascular
- Insuficiencia renal y trasplante renal
- Fertilidad, embarazo y lactancia

Dosificación y Grupo Etario:

Este medicamento se recomienda en dosis de una vez al día a pacientes cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente sólo con telmisartán. Se recomienda la titulación individual de la dosis de cada uno de los dos componentes, antes de cambiar a la asociación a dosis fijas.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Si es clínicamente apropiado, puede considerarse el cambio directo de la monoterapia a las asociaciones fijas.

Vía de administración: Oral.

Interacciones:

Litio

No se recomienda la administración conjunta de litio con Telmisartán + Hidroclorotiazida. Si esta asociación se considera imprescindible, se recomienda una cuidadosa monitorización del nivel de litio en suero durante la administración concomitante.

Medicamentos asociados con la pérdida de potasio y la hipopotasemia
Medicamentos que pueden aumentar los niveles de potasio o inducir hiperpotasemia

Glucósidos digitálicos.

La hipomagnesemia o hipopotasemia inducida por las tiazidas favorece la aparición de arritmia inducida por los digitálicos.

Otros agentes antihipertensivos

Telmisartán puede aumentar el efecto hipotensor de otros antihipertensivos.

Antidiabéticos (orales e insulina)

Puede ser necesario un ajuste de la dosis del antidiabético.

Metformina

La metformina debe utilizarse con precaución: existe riesgo de acidosis láctica, inducida por un posible fallo de la función renal, asociado a hidroclorotiazida.

Colestiramina y resinas de colestipol

La absorción de hidroclorotiazida se altera en presencia de resinas de intercambio aniónico.

Antiinflamatorios no esteroideos

El tratamiento con AINEs (es decir, ácido acetilsalicílico administrado en dosis propias de un tratamiento antiinflamatorio, inhibidores de la COX-2

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

y AINEs no selectivos) puede reducir los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de los diuréticos tiazídicos y los efectos antihipertensivos de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

En algunos pacientes con la función renal alterada (por ejemplo pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con la función renal alterada), la administración conjunta de antagonistas de los receptores de la angiotensina II y agentes inhibidores de la ciclooxigenasa puede resultar en un mayor deterioro de la función renal, incluyendo posible fallo renal agudo, que normalmente es reversible.

Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben ser hidratados de forma adecuada, y debe considerarse la monitorización de la función renal al inicio del tratamiento concomitante y de forma periódica a partir de entonces.

Aminas presoras (p.ej. noradrenalina)

El efecto de aminas presoras puede estar disminuido.

Miorrelajantes no despolarizantes (p.ej. tubocurarina)

Hidroclorotiazida puede potenciar el efecto de los miorrelajantes no despolarizantes.

Medicamentos utilizados en el tratamiento de la gota (p.ej. probenecid, sulfipirazona y alopurinol)

Puede ser necesario el ajuste de dosis de los medicamentos uricosúricos ya que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel de ácido úrico en suero. Puede ser necesario un aumento de la dosis del probenecid o de la sulfipirazona. La administración conjunta de la tiazida puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad del alopurinol.

Sales de calcio

El efecto hiperglucemiante de los beta-bloqueantes y del diazóxido puede ser potenciado por las tiazidas.

Las tiazidas pueden aumentar el riesgo de efectos adversos ocasionados por la amantadina.

Citotóxicos (p.ej. ciclofosfamida, metotrexato).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Efectos Adversos: La reacción adversa más frecuente es mareo. Raramente puede aparecer angioedema grave ($=1/10.000$ a $<1/1.000$).

La incidencia global de reacciones adversas descrita con Telmisartán + Hidroclorotiazida fue comparable a aquella descrita con sólo telmisartán, en ensayos clínicos controlados randomizados que incluyeron 1.471 pacientes randomizados que recibieron telmisartán asociado a hidroclorotiazida (835) o telmisartán solo (636).

Condición de Venta: Venta bajo fórmula Médica.

Norma Farmacológica 7.3.0.0.N30.

Debe presentar el inserto y la información para prescribir para su evaluación en donde se incluyan en las contraindicaciones: “La coadministración con aliskireno en pacientes diabéticos”.

Los reportes e informes de farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales - Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.5.6. KETOPROFENO GEL 2.5 %

Expediente : 20053992
Radicado : 2012117189
Fecha : 2012/10/02
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición: Cada 1 g de gel contiene 25 mg de ketoprofeno.

Forma farmacéutica: Gel.

Indicaciones: Ketoprofeno gel esta indicado para el manejo tópico en:

- Dolor muscular y articular, hinchazón luego de lesiones deportivas y otras condiciones post-traumáticas.
- Dolor muscular debido a exceso de actividad física.
- Alivio del dolor y la inflamación en zona lumbar (bajo umbral de dolor) y en enfermedades articulares degenerativas.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula
- Pacientes con historial de reacciones de hipersensibilidad como respuesta al ketoprofeno o cualquier otro antirreumático no esterooidal y salicilatos
- En pacientes con úlcera péptica activa
- Uso simultáneo con otros agentes tópicos
- Niños menores de 15 años de edad.
- Durante el último trimestre de embarazo
- Con vendaje oclusivo.
- Sobre daños patológicos de la piel tales como eczema, acné, diferentes dermatosis, heridas abiertas o infectadas.

Precauciones y Advertencias:

- Las reacciones adversas pueden reducirse utilizando la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.
- Aunque los eventos adversos sistémicos de la aplicación tópica de ketoprofeno debe ser baja, el gel se debe utilizar con precaución en pacientes con historia de enfermedad renal, cardíaca o hepática, de úlcera péptica o enfermedad inflamatoria intestinal, hemorragia cerebrovascular, o diátesis hemorrágica.
- Ketoprofeno gel no se debe aplicar a las membranas mucosas, áreas genitales o anales, y las áreas alrededor de los ojos, el contacto con los ojos debe ser evitado.
- Si se producen cambios en la piel (por ejemplo, si aparece una erupción), el tratamiento debe ser interrumpido.
- La aplicación tópica de ketoprofeno puede provocar asma en los sujetos predispuestos. Grandes cantidades de gel tópico que se aplica puede dar lugar a efectos sistémicos, incluyendo hipersensibilidad y asma.
- Las áreas de la piel tratada con ketoprofeno gel no deben ser expuestas a la luz solar directa, incluyendo solarium (rayos UVA), durante el tratamiento y durante 2 semanas después de terminar el tratamiento.

Dosificación y Grupo Etario: Ketoprofeno crema debe ser aplicado en el área afectada dos veces al día. La crema debe ser frotada suavemente en la piel. La cantidad debe ser ajustada al tamaño de la región afectada.

Vía de administración: Tópica.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Interacciones: Ketoprofeno, como otros medicamentos anti inflamatorios no esteroideos, reduce la excreción de metotrexato resultando aumentando la concentración de metotrexato en sangre aumentando el riesgo de toxicidad. Por lo tanto no se recomienda su coadministración.

Se debe evitar la administración concomitante con salicilatos.

La administración concomitante del ketoprofeno con ácido acetilsalicílico reduce la unión ketoprofeno - proteína

Los pacientes tratados con sustancias cumarínicas deben ser monitoreados.

Efectos Adversos: Los efectos adversos más comunes asociados con la aplicación local de ketoprofeno se localizan reacciones de la piel, que secundariamente pueden propagarse fuera del sitio de aplicación.

Clasificación de los efectos adversos por órganos y sistemas de acuerdo con »MedDRA« y la frecuencia de ocurrencia:

1. Muy frecuentes (= 1/10);
2. Frecuentes (= 1/100, <1/10);
3. Poco frecuentes (= 1/1 000, <1/100);
4. Raras = 1/10 000, <1/1, 000);
5. Muy raras (<1/10 000), incluyendo casos aislados.

Trastornos del sistema inmunológico:

Las reacciones de hipersensibilidad pueden consistir en reacciones no específicas y la anafilaxia.

Muy raros: angioedema y anafilaxia ha sido reportado con la administración sistémica y administración tópica de ketoprofeno.

La piel y del tejido subcutáneo:

Poco frecuentes: prurito, eritema, prurito eccema y la dermatitis leve y transitoria.

Erupciones en la urticaria, reacciones de fotosensibilidad, erupción bullosa, púrpura, eritema

Raras: dermatitis multiforme liquenoide, necrosis de la piel y el síndrome de Stevens-Johnson han sido reportados con la administración sistémica, así como con la administración tópica.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Muy raras: dermatitis severa contacto se ha descrito tras la mala higiene y la exposición al sol del paciente. Severa difusa contacto de larga duración foto-reacción alérgica puede ocurrir.

En algunos casos ketoprofeno puede ser responsable de fotosensibilidad muy prolongado después de sólo una sola aplicación.

Necrólisis epidérmica tóxica se ha descrito.

Trastornos renales y urinarios

Muy raras: un caso de deterioro de la insuficiencia renal crónica ha sido descrita tras el uso de ketoprofeno gel. Los AINEs tópicos pueden causar nefritis intersticial.

Los casos de agravación de la insuficiencia renal anterior han sido reportados.

Condición de Venta: Venta libre.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar el producto de la referencia:

Composición: Cada 1 g de gel contiene 25 mg de ketoprofeno.

Forma farmacéutica: Gel

Indicaciones: Ketoprofeno gel esta indicado para el manejo tópico en:

- Dolor muscular y articular, hinchazón luego de lesiones deportivas y otras condiciones post-traumáticas.
- Dolor muscular debido a exceso de actividad física.
- Alivio del dolor y la inflamación en zona lumbar (bajo umbral de dolor) y en enfermedades articulares degenerativas.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la formula
- Pacientes con historial de reacciones de hipersensibilidad como respuesta al ketoprofeno o cualquier otro antirreumático no esterooidal y salicilatos
- En pacientes con ulcera péptica active

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- **Uso simultaneo con otros agentes tópicos**
- **Niños menores de 15 años de edad.**
- **Durante el último trimestre de embarazo**
- **Con vendaje oclusivo.**
- **Sobre daños patológicos de la piel tales como eczema, acné, diferentes dermatosis, heridas abiertas o infectadas.**

Precauciones y Advertencias:

- **Las reacciones adversas pueden reducirse utilizando la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.**
- **Aunque los eventos adversos sistémicos de la aplicación tópica de ketoprofeno debe ser baja, el gel se debe utilizar con precaución en pacientes con historia de enfermedad renal, cardíaca o hepática, de úlcera péptica o enfermedad inflamatoria intestinal, hemorragia cerebrovascular, o diátesis hemorrágica.**
- **Ketoprofeno gel no se debe aplicar a las membranas mucosas, áreas genitales o anales, y las áreas alrededor de los ojos, el contacto con los ojos debe ser evitado.**
- **Si se producen cambios en la piel (por ejemplo, si aparece una erupción), el tratamiento debe ser interrumpido.**
- **La aplicación tópica de ketoprofeno puede provocar asma en los sujetos predispuestos. Grandes cantidades de gel tópico que se aplica puede dar lugar a efectos sistémicos, incluyendo hipersensibilidad y asma.**
- **Las áreas de la piel tratada con ketoprofeno gel no deben ser expuestas a la luz solar directa, incluyendo solarium (rayos UVA), durante el tratamiento y durante 2 semanas después de terminar el tratamiento.**

Dosificación y Grupo Etario: Ketoprofeno crema debe ser aplicado en el área afectada dos veces al día. La crema debe ser frotada suavemente en la piel. La cantidad debe ser ajustada al tamaño de la región afectada.

Vía de administración: Tópica.

Interacciones: Ketoprofeno, como otros medicamentos anti inflamatorios no esteroidales, reduce la excreción de metrotexato resultando aumentando la concentración de metrotexato en sangre aumentando el riesgo de toxicidad. Por lo tanto no se recomienda su coadministración.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Se debe evitar la administración concomitante con salicilatos.

La administración concomitante del ketoprofeno con ácido acetilsalicílico reduce la unión ketoprofeno - proteína

Los pacientes tratados con sustancias cumarínicas deben ser monitoreados.

Efectos Adversos: Los efectos adversos más comunes asociados con la aplicación local de ketoprofeno se localizan reacciones de la piel, que secundariamente pueden propagarse fuera del sitio de aplicación.

Clasificación de los efectos adversos por órganos y sistemas de acuerdo con »MedDRA« y la frecuencia de ocurrencia:

1. **Muy frecuentes (= 1/10);**
2. **Frecuentes (= 1/100, <1/10);**
3. **Poco frecuentes (= 1/1 000, <1/100);**
4. **Raras = 1/10 000, <1/1, 000);**
5. **Muy raras (<1/10 000), incluyendo casos aislados.**

Trastornos del sistema inmunológico:

Las reacciones de hipersensibilidad pueden consistir en reacciones no específicas y la anafilaxia.

Muy raros: angioedema y anafilaxia ha sido reportado con la administración sistémica y administración tópica de ketoprofeno.

La piel y del tejido subcutáneo:

Poco frecuentes: prurito, eritema, prurito eccema y la dermatitis leve y transitoria.

Erupciones en la urticaria, reacciones de fotosensibilidad, erupción bullosa, púrpura, eritema

Raras: dermatitis multiforme liquenoide, necrosis de la piel y el síndrome de Stevens-Johnson han sido reportados con la administración sistémica, así como con la administración tópica.

Muy raras: dermatitis severa contacto se ha descrito tras la mala higiene y la exposición al sol del paciente. Severa difusa contacto de larga duración foto-reacción alérgica puede ocurrir.

En algunos casos ketoprofeno puede ser responsable de fotosensibilidad muy prolongado después de sólo una sola aplicación.

Necrólisis epidérmica tóxica se ha descrito.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Trastornos renales y urinarios

Muy raras: un caso de deterioro de la insuficiencia renal crónica ha sido descrita tras el uso de ketoprofeno gel. Los AINEs tópicos pueden causar nefritis intersticial.

Los casos de agravación de la insuficiencia renal anterior han sido reportados.

Norma Farmacológica: 5.2.0.0.N30.

Los reportes e informes de farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales - Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.5.7. OXYRAPID INYECCIÓN

Expediente : 20055154
Radicado : 2012129024
Fecha : 2012/10/30
Interesado : Mundipharma Colombia S.A.S.

Composición: Cada mL contiene clorhidrato de oxicodona 10 mg (equivalente a 9 mg de oxicodona).

Forma farmacéutica: Solución para inyección o infusión.

Indicaciones: Para tratamiento de dolor moderado a severo en pacientes con cáncer y dolor postoperatorio. Para tratamiento de dolor severo que requiere utilización de opioides fuertes.

Contraindicaciones: OxyRapid inyección está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad conocida a oxicodona o cualquiera de sus componentes o en situaciones en las que los opioides están contraindicados.
- Depresión respiratoria
- Trauma craneoencefálico
- Íleo paralítico

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Abdomen agudo
- Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
- Cor pulmonale
- Asma bronquial crónica
- Hipercarbica
- Insuficiencia hepática moderada
- Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <10 ml/min)
- Estreñimiento crónico
- Administración concurrente de inhibidores de la monoaminoxidasa o dentro de las dos semanas de interrupción de su utilización
- Embarazo.

Precauciones y advertencias: El principal riesgo del exceso de opioides es la depresión respiratoria. Como ocurre con todos los opioides en caso de hipotiroidismo es aconsejable reducir la dosis. Debe utilizarse con precaución en pacientes con aumento en la presión intracraneal, hipotensión, hipovolemia, psicosis tóxica, enfermedades de las vías biliares, trastornos inflamatorios de los intestinos, hipertrofia prostática, insuficiencia adrenocortical, alcoholismo agudo, *delirium tremens*, pancreatitis, enfermedad renal o hepática crónica o enfermedad pulmonar severa y ancianos debilitados. OxyRapid inyección no debe utilizarse si existe posibilidad de que ocurra íleo paralítico. Si se sospecha íleo paralítico o si ocurre durante la utilización, OxyRapid inyección debe interrumpirse inmediatamente.

Con la utilización prolongada los pacientes pueden desarrollar tolerancia a la oxidona y necesitar aumentos progresivos de la dosis para mantener el control del dolor. El paciente puede desarrollar dependencia física, en este caso puede observarse síndrome de abstinencia después de interrupción abrupta.

Para pacientes apropiados que sufren de dolor crónico no maligno, los opioides deben utilizarse como parte de un programa de tratamiento completo que incluya otros medicamentos y modalidades de tratamiento. Una parte crucial de la evaluación de un paciente con dolor crónico no maligno son los antecedentes de adicción y abuso de sustancias. Existe la posibilidad de desarrollo de dependencia psicológica (adicción) a los analgésicos opioides, incluida oxidona. De igual forma que todos los opioides, OxyRapid inyección debe utilizarse con cuidado especial en pacientes con antecedentes de alcoholismo y abuso de drogas.

Si el tratamiento con opioides se considera apropiado para el paciente, el objetivo principal del tratamiento no es minimizar la dosis del opioide sino alcanzar una dosis que proporcione alivio adecuado del dolor con un mínimo de efectos secundarios. Deberá existir comunicación permanente entre el médico

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

y el paciente de modo que puedan realizarse ajustes de la dosis. Se recomienda que el médico defina metas de acuerdo con las recomendaciones de tratamiento del dolor. El médico y el paciente podrían entonces acordar interrumpir el tratamiento si no se cumplen las metas.

La oxycodona tiene un perfil de abuso similar a otros opioides fuertes y debe utilizarse con precaución en pacientes dependientes de opioides. Personas con trastornos latentes o manifiestos de adicción pueden buscar y abusar de la oxycodona.

Como ocurre con otros opioides, los niños nacidos de madres dependientes pueden presentar síntomas de abstinencia y sufrir de depresión respiratoria al nacer.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis debe ajustarse de acuerdo con la severidad del dolor, la condición general del paciente y los medicamentos previos o concurrentes.

Adultos mayores de 18 años:

Se recomiendan las siguientes dosis iniciales. Si la analgesia es inadecuada o si aumenta la severidad del dolor podría requerirse aumento gradual de la dosis.

i.v. (Bolo): Diluir a una concentración de 1 mg/ml en solución salina 0,9%, dextrosa 5% o agua para inyección. Administrar una dosis de bolo de 1 a 10 mg lentamente durante 1-2 minutos.

Las dosis deben administrarse máximo cada 4 horas.

i.v. (Infusión): Diluir hasta una concentración de 1 mg/ml en solución salina 0,9%, dextrosa 5% o agua para inyección. Se recomienda una dosis inicial de 2 mg/hora.

i.v. (PCA): Diluir a una concentración de 1 mg/ml en solución salina 0,9%, dextrosa 5% o agua para inyección. Deben administrarse dosis de Bolo de 0,03 mg/kg con un tiempo mínimo de bloqueo de 5 minutos.

s.c. (Bolo): Utilizar en una concentración de 10 mg/ml. Se recomienda una dosis inicial de 5 mg, repetir, según se requiera, a intervalos de 4 horas.

s.c. (Infusión): Si se requiere, diluir en solución salina 0,9%, dextrosa 5% o agua para inyección. Se recomienda una dosis inicial de 7,5 mg/día en pacientes no tratados previamente con opioides, ajustar gradualmente de acuerdo con el control de los síntomas. Los pacientes con cáncer que se están

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

cambiando desde oxycodona oral pueden requerir dosis mucho mayores (ver a continuación).

Pacientes que están cambiando de oxycodona oral a parenteral:

La dosis se debe basar en la siguiente proporción: 2 mg de oxycodona oral es equivalente a 1 mg de oxycodona parenteral. Deberá enfatizarse que ésta es una guía para la dosis requerida. La variabilidad entre pacientes requiere al ajuste cuidadoso de la dosis apropiada en cada paciente.

Ancianos:

Los pacientes ancianos deben tratarse con precaución. Debe administrarse la dosis más baja con ajuste cuidadoso hasta lograr el control del dolor.

Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática:

Los pacientes con insuficiencia renal moderada y/o insuficiencia hepática leve deben tratarse con precaución. Deberá administrarse la dosis más baja con ajuste cuidadoso hasta lograr el control del dolor.

Niños menores de 18 años:

No existe ningún dato sobre la utilización de OxyRapid inyección en pacientes menores de 18 de edad.

Utilización en dolor no maligno:

Los opioides no son la terapia de primera línea para el dolor crónico no maligno, ni son recomendados como el único tratamiento. Los tipos de dolores que se ha demostrado alivian los opioides fuertes incluyen el dolor osteoartístico y la enfermedad discal intervertebral. La necesidad de continuar el tratamiento en dolor no maligno deberá evaluarse periódicamente.

Interrupción de la terapia:

Cuando un paciente ya no requiere la terapia con oxycodona, es aconsejable disminuir paulatinamente la dosis para prevenir síntomas de abstinencia.

Vía de administración: Inyección subcutánea o inyección de infusión intravenosa o infusión.

Interacciones: Existe aumento del efecto depresor del SNC con medicamentos como tranquilizantes, anestésicos, hipnóticos, antidepresivos, sedantes, fenotiazinas, neurolépticos, alcohol, otros opioides, relajantes musculares y antihipertensivos. Los inhibidores de la monoaminoxidasa son conocidos por

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

interactuar con los analgésicos narcóticos produciendo excitación o depresión del SNC con crisis hipertensivas o hipotensivas.

La oxycodona se metaboliza en parte a través de las vías de CYP2D6 y CYP3A4. Aunque estas vías pueden bloquearse por una variedad de medicamentos, dicho bloqueo aún no se ha demostrado como clínicamente significativo con este medicamento.

Efectos adversos: Las reacciones adversas son las típicas de todos los agonistas opioides. Puede presentarse tolerancia y dependencia (ver Tolerancia y Dependencia). El estreñimiento puede prevenirse con un laxante apropiado. Si las náuseas o el vómito son molestos, la oxycodona puede combinarse con un antiemético.

En la siguiente tabla se enumeran las reacciones adversas frecuentes (incidencias $\geq 1\%$) y poco frecuentes (incidencia $\leq 1\%$).

Sistema Corporal	Frecuente	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunitario		Reacción anafiláctica Reacción anafilactoide Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y nutricionales	Anorexia	Deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad Confusión Insomnio	Inestabilidad afectiva Agitación Depresión

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Sistema Corporal	Frecuente	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Nerviosismo	Dependencia a drogas
	Alteración del pensamiento	Euforia
	Sueños anormales	Alucinaciones
		Desorientación
		Alteración del estado de ánimo
		Inquietud
		Disforia
	Cefalea	Amnesia
	Mareo	Hipertonia
	Sedación	Temblor
Somnolencia		Hipoestesia
		Hipotonía
		Parestesia
		Trastornos del habla

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
 Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
 Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Sistema Corporal	Frecuente	Poco frecuente
Trastornos oculares		Convulsiones Contracciones musculares involuntarias Disgeusia Síncope Miosis Trastornos visuales
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo
Trastornos cardiacos		Taquicardia supraventricular
Trastornos vasculares		Hipotensión Hipotensión ortostática Vasodilatación Rubefacción facial
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Broncoespasmo	Depresión respiratoria

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
 Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
 Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Sistema Corporal	Frecuente	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Disnea	Hipo
	Disminución de la tos	
	Estreñimiento	Disfagia
	Nauseas	Eructo
	Vómito	Flatulencia
	Xerostomía	Trastornos gastrointestinales íleo
	Dispepsia	Gastritis
	Dolor abdominal	
Trastornos hepatobiliares		Cólico biliar
		Aumento de las enzimas hepáticas
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Hiperhidrosis	Resequedad cutánea
	Prurito	Dermatitis exfoliativa
	Sarpullido	Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Rigidez muscular
Trastornos renales y urinarios		Retención urinaria

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Sistema Corporal	Frecuente	Poco frecuente
Trastornos del sistema reproductor y de las mamas		Espasmo ureteral Amenorrea
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Astenia	Disminución de la libido Disfunción eréctil Tolerancia al medicamento
	Escalofríos	Edema Edema periférico Malestar general Sed Pirexia Síndrome de abstinencia

Tolerancia y Dependencia:

El paciente puede desarrollar tolerancia al medicamento con la utilización prolongada y requerir progresivamente dosis más altas para mantener el control del dolor. La utilización prolongada de *OxyNorm* inyección puede producir dependencia física y puede presentarse síndrome de abstinencia si se interrumpe abruptamente la terapia. Cuando un paciente no requiere más terapia con oxiconona, es aconsejable disminuir gradualmente la dosis para prevenir síntomas de abstinencia. El síndrome de abstinencia o privación se caracteriza por alguno o todos los siguientes síntomas: Inquietud, lagrimeo, rinorrea, bostezos, sudoración, escalofríos, mialgia, midriasis y palpitaciones. Pueden también desarrollarse otros síntomas, incluidos: Irritabilidad, ansiedad, dolor de espalda, dolor articular, debilidad, calambres abdominales, insomnio, náuseas, anorexia, vómito, diarrea o aumento de la presión sanguínea, la frecuencia cardíaca o la frecuencia respiratoria.

Condición de Venta: Venta con fórmula facultativa.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica.
- Inserto versión 10.2012/REV 1

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar la nueva forma farmacéutica: “Solución para inyección o infusión”. Así mismo se recomienda aceptar el inserto versión 10.2012/REV 1.

Composición: Cada mL contiene clorhidrato de oxicodona 10 mg (equivalente a 9 mg de oxicodona).

Forma farmacéutica: Solución para inyección o infusión.

Indicaciones: Para tratamiento de dolor moderado a severo en pacientes con cáncer y dolor postoperatorio. Para tratamiento de dolor severo que requiere utilización de opioides fuertes.

Contraindicaciones: OxyRapid inyección está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad conocida a oxicodona o cualquiera de sus componentes o en situaciones en las que los opioides están contraindicados.
- Depresión respiratoria
- Trauma craneoencefálico
- Íleo paralítico
- Abdomen agudo
- Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
- Cor pulmonale
- Asma bronquial crónica
- Hipercarbia
- Insuficiencia hepática moderada
- Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <10 ml/min)
- Estreñimiento crónico

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Administración concurrente de inhibidores de la monoaminooxidasa o dentro de las dos semanas de interrupción de su utilización
- Embarazo.

Precauciones y advertencias: El principal riesgo del exceso de opioides es la depresión respiratoria. Como ocurre con todos los opioides en caso de hipotiroidismo es aconsejable reducir la dosis. Debe utilizarse con precaución en pacientes con aumento en la presión intracraneal, hipotensión, hipovolemia, psicosis tóxica, enfermedades de las vías biliares, trastornos inflamatorios de los intestinos, hipertrofia prostática, insuficiencia adrenocortical, alcoholismo agudo, *delirium tremens*, pancreatitis, enfermedad renal o hepática crónica o enfermedad pulmonar severa y ancianos debilitados. OxyRapid inyección no debe utilizarse si existe posibilidad de que ocurra íleo paralítico. Si se sospecha íleo paralítico o si ocurre durante la utilización, OxyRapid inyección debe interrumpirse inmediatamente.

Con la utilización prolongada los pacientes pueden desarrollar tolerancia a la oxicodona y necesitar aumentos progresivos de la dosis para mantener el control del dolor. El paciente puede desarrollar dependencia física, en este caso puede observarse síndrome de abstinencia después de interrupción abrupta.

Para pacientes apropiados que sufren de dolor crónico no maligno, los opioides deben utilizarse como parte de un programa de tratamiento completo que incluya otros medicamentos y modalidades de tratamiento. Una parte crucial de la evaluación de un paciente con dolor crónico no maligno son los antecedentes de adicción y abuso de sustancias. Existe la posibilidad de desarrollo de dependencia psicológica (adicción) a los analgésicos opioides, incluida oxicodona. De igual forma que todos los opioides, OxyRapid inyección debe utilizarse con cuidado especial en pacientes con antecedentes de alcoholismo y abuso de drogas.

Si el tratamiento con opioides se considera apropiado para el paciente, el objetivo principal del tratamiento no es minimizar la dosis del opioide sino alcanzar una dosis que proporcione alivio adecuado del dolor con un mínimo de efectos secundarios. Deberá existir comunicación permanente entre el médico y el paciente de modo que puedan realizarse ajustes de la dosis. Se recomienda que el médico defina metas de acuerdo con las recomendaciones de tratamiento del dolor. El médico y el paciente podrían entonces acordar interrumpir el tratamiento si no se cumplen las metas.

La oxicodona tiene un perfil de abuso similar a otros opioides fuertes y debe utilizarse con precaución en pacientes dependientes de opioides.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Personas con trastornos latentes o manifiestos de adicción pueden buscar y abusar de la oxycodona.

Como ocurre con otros opioides, los niños nacidos de madres dependientes pueden presentar síntomas de abstinencia y sufrir de depresión respiratoria al nacer.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis debe ajustarse de acuerdo con la severidad del dolor, la condición general del paciente y los medicamentos previos o concurrentes.

Adultos mayores de 18 años:

Se recomiendan las siguientes dosis iniciales. Si la analgesia es inadecuada o si aumenta la severidad del dolor podría requerirse aumento gradual de la dosis.

i.v. (Bolo): Diluir a una concentración de 1 mg/ml en solución salina 0,9%, dextrosa 5% o agua para inyección. Administrar una dosis de bolo de 1 a 10 mg lentamente durante 1-2 minutos.

Las dosis deben administrarse máximo cada 4 horas.

i.v. (Infusión): Diluir hasta una concentración de 1 mg/ml en solución salina 0,9%, dextrosa 5% o agua para inyección. Se recomienda una dosis inicial de 2 mg/hora.

i.v. (PCA): Diluir a una concentración de 1 mg/ml en solución salina 0,9%, dextrosa 5% o agua para inyección. Deben administrarse dosis de Bolo de 0,03 mg/kg con un tiempo mínimo de bloqueo de 5 minutos.

s.c. (Bolo): Utilizar en una concentración de 10 mg/ml. Se recomienda una dosis inicial de 5 mg, repetir, según se requiera, a intervalos de 4 horas.

s.c. (Infusión): Si se requiere, diluir en solución salina 0,9%, dextrosa 5% o agua para inyección. Se recomienda una dosis inicial de 7,5 mg/día en pacientes no tratados previamente con opioides, ajustar gradualmente de acuerdo con el control de los síntomas. Los pacientes con cáncer que se están cambiando desde oxycodona oral pueden requerir dosis mucho mayores (ver a continuación).

Pacientes que están cambiando de oxycodona oral a parenteral:

La dosis se debe basar en la siguiente proporción: 2 mg de oxycodona oral es equivalente a 1 mg de oxycodona parenteral. Deberá enfatizarse que ésta es una guía para la dosis requerida. La variabilidad entre

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

pacientes requiere al ajuste cuidadoso de la dosis apropiada en cada paciente.

Ancianos:

Los pacientes ancianos deben tratarse con precaución. Debe administrarse la dosis más baja con ajuste cuidadoso hasta lograr el control del dolor.

Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática:

Los pacientes con insuficiencia renal moderada y/o insuficiencia hepática leve deben tratarse con precaución. Deberá administrarse la dosis más baja con ajuste cuidadoso hasta lograr el control del dolor.

Niños menores de 18 años:

No existe ningún dato sobre la utilización de OxyRapid inyección en pacientes menores de 18 de edad.

Utilización en dolor no maligno:

Los opioides no son la terapia de primera línea para el dolor crónico no maligno, ni son recomendados como el único tratamiento. Los tipos de dolores que se ha demostrado alivian los opioides fuertes incluyen el dolor osteoartístico y la enfermedad discal intervertebral. La necesidad de continuar el tratamiento en dolor no maligno deberá evaluarse periódicamente.

Interrupción de la terapia:

Cuando un paciente ya no requiere la terapia con oxycodona, es aconsejable disminuir paulatinamente la dosis para prevenir síntomas de abstinencia.

Vía de administración: Inyección subcutánea o inyección de infusión intravenosa o infusión.

Interacciones: Existe aumento del efecto depresor del SNC con medicamentos como tranquilizantes, anestésicos, hipnóticos, antidepresivos, sedantes, fenotiazinas, neurolepticos, alcohol, otros opioides, relajantes musculares y antihipertensivos. Los inhibidores de la monoaminooxidasa son conocidos por interactuar con los analgésicos narcóticos produciendo excitación o depresión del SNC con crisis hipertensivas o hipotensivas.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

La oxycodona se metaboliza en parte a través de las vías de CYP2D6 y CYP3A4. Aunque estas vías pueden bloquearse por una variedad de medicamentos, dicho bloqueo aún no se ha demostrado como clínicamente significativo con este medicamento.

Efectos adversos: Las reacciones adversas son las típicas de todos los agonistas opioides. Puede presentarse tolerancia y dependencia (ver Tolerancia y Dependencia). El estreñimiento puede prevenirse con un laxante apropiado. Si las náuseas o el vómito son molestos, la oxycodona puede combinarse con un antiemético.

En la siguiente tabla se enumeran las reacciones adversas frecuentes (incidencias $\geq 1\%$) y poco frecuentes (incidencia $\leq 1\%$).

Sistema Corporal	Frecuente	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunitario		Reacción anafiláctica Reacción anafilactoide Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y nutricionales	Anorexia	Deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad Confusión Insomnio Nerviosismo	Inestabilidad afectiva Agitación Depresión Dependencia a drogas

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Sistema Corporal	Frecuente	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Alteración del pensamiento	Euforia
	Sueños anormales	Alucinaciones
		Desorientación
		Alteración del estado de ánimo
		Inquietud
		Disforia
	Cefalea	Amnesia
	Mareo	Hipertonia
	Sedación	Temblor
	Somnolencia	Hipoestesia
	Hipotonía	
	Parestesia	
	Trastornos del habla	
	Convulsiones	

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
 Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
 Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Sistema Corporal	Frecuente	Poco frecuente
<p>Trastornos oculares</p> <p>Trastornos del oído y del laberinto</p> <p>Trastornos cardiacos</p> <p>Trastornos vasculares</p> <p>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</p>	<p>Broncoespasmo</p> <p>Disnea</p>	<p>Contracciones musculares involuntarias</p> <p>Disgeusia</p> <p>Síncope</p> <p>Miosis</p> <p>Trastornos visuales</p> <p>Vértigo</p> <p>Taquicardia supraventricular</p> <p>Hipotensión</p> <p>Hipotensión ortostática</p> <p>Vasodilatación</p> <p>Rubefacción facial</p> <p>Depresión respiratoria</p> <p>Hipo</p>

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
 Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
 Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Sistema Corporal	Frecuente	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Disminución de la tos Estreñimiento Nauseas Vómito Xerostomía Dispepsia Dolor abdominal Diarrea	Disfagia Eructo Flatulencia Trastornos gastrointestinales íleo Gastritis
Trastornos hepatobiliares		Cólico biliar Aumento de las enzimas hepáticas
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Hiperhidrosis Prurito Sarpullido	Resequedad cutánea Dermatitis exfoliativa Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Rigidez muscular
Trastornos renales y urinarios		Retención urinaria Espasmo ureteral

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
 Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
 Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Sistema Corporal	Frecuente	Poco frecuente
Trastornos del sistema reproductor y de las mamas		Amenorrea
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Astenia	Disminución de la libido Disfunción eréctil
	Escalofríos	Tolerancia al medicamento
		Edema
		Edema periférico
		Malestar general
		Sed
		Pirexia
		Síndrome de abstinencia

Tolerancia y Dependencia:

El paciente puede desarrollar tolerancia al medicamento con la utilización prolongada y requerir progresivamente dosis más altas para mantener el control del dolor. La utilización prolongada de *OxyNorm* inyección puede producir dependencia física y puede presentarse síndrome de abstinencia si se interrumpe abruptamente la terapia. Cuando un paciente no requiere más terapia con oxicodona, es aconsejable disminuir gradualmente la dosis para prevenir síntomas de abstinencia. El síndrome de abstinencia o privación se caracteriza por alguno o todos los siguientes síntomas: Inquietud, lagrimeo, rinorrea, bostezos, sudoración, escalofríos, mialgia, midriasis y palpaciones. Pueden también desarrollarse otros síntomas, incluidos: Irritabilidad, ansiedad, dolor de espalda, dolor articular, debilidad, calambres abdominales, insomnio, náuseas, anorexia, vómito, diarrea o aumento de la presión sanguínea, la frecuencia cardíaca o la frecuencia respiratoria.

Condición de Venta: Venta con fórmula facultativa.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Norma farmacológica: 19.3.0.0.N10.

3.1.6 NUEVA CONCENTRACION

3.1.6.1. HERCEPTIN

Expediente : 20055046
Radicado : 2012127811
Fecha : 2012/10/26
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición: Cada 5 mL contienen 600 mg de trastuzumab.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Formulación I.V. y S.C.

Carcinoma de mama

Carcinoma de mama metastásico (CMM)

Herceptin está indicado para el tratamiento de pacientes con CMM con sobreexpresión de HER2:

- En monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia contra su enfermedad metastásica;
- En politerapia con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia contra su enfermedad metastásica;
- En politerapia con un inhibidor de la aromatasa en los que presenten CMM con positividad de receptores hormonales.

Carcinoma de mama precoz (CMP)

Herceptin está indicado para el tratamiento del carcinoma de mama precoz (incipiente) HER2- positivo:

- Tras cirugía, quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y radioterapia (si procede).
- Tras quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
- En combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino.
- En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de Herceptin adyuvante en el carcinoma de mama localmente avanzado (incluido el cáncer inflamatorio) o tumores >2 cm de diámetro.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Contraindicaciones: Herceptin está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al trastuzumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias: El tratamiento con Herceptin debe iniciarse únicamente bajo la supervisión de un médico especializado en el tratamiento de pacientes oncológicos.

Reacciones relacionadas con la infusión.: Tras la administración de la formulación i.v. de Herceptin se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRI). En el contexto de la formulación s.c. también se habla de RRI para describir reacciones similares observadas tras la administración de Herceptin s.c. La premedicación puede contribuir a reducir las RRI.

RRI graves descritas tras la administración i.v. y s.c. de Herceptin han sido: disnea, hipotensión, sibilancias, broncospasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria. Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles RRI. La interrupción de la infusión i.v. puede ayudar a controlar dichos síntomas; una vez que remitan, puede reanudarse la infusión. Como tratamiento de estos síntomas pueden administrarse analgésicos o antipiréticos, como la meperidina y el paracetamol, o antihistamínicos, como la difenhidramina. Con medidas de apoyo como la administración de oxígeno, beta-agonistas o corticosteroides se han tratado con éxito reacciones graves. En raras ocasiones, estas reacciones han tenido un desenlace fatal. Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas o de comorbilidad pueden correr un mayor riesgo de sufrir una reacción fatal a la infusión. El tratamiento de estos pacientes exige una precaución extrema, y conviene sopesar sus riesgos y beneficios individualmente.

Reacciones pulmonares: Se han descrito episodios pulmonares graves tras la comercialización de Herceptin. Estos episodios han tenido ocasionalmente un desenlace fatal y pueden producirse como parte de una RRI o presentarse con algún retardo. Se han notificado asimismo casos de enfermedad pulmonar intersticial manifestada como infiltración pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo o insuficiencia respiratoria.

Entre los factores de riesgo asociados a enfermedad pulmonar intersticial se halla el uso previo o concomitante con otras terapias antineoplásicas que se sabe comportan dicho riesgo, como son los taxanos, la gemcitabina, la vinorelbina y la radioterapia. Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas o de comorbilidad pueden correr un mayor riesgo

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

de sufrir un episodio pulmonar. Por consiguiente, no se debe administrar Herceptin a estos pacientes.

Disfunción cardíaca - Consideraciones generales

Los pacientes tratados con Herceptin pueden correr un mayor riesgo de sufrir insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (clase II-IV de la clasificación de la New York Heart Association [NYHA]) o disfunción cardíaca asintomática. Episodios tales se han observado en pacientes tratados con Herceptin en monoterapia o en combinación con taxanos después de una quimioterapia que contenía antraciclinas (doxorubicina o epirubicina). La intensidad puede ser moderada o grave, y se ha asociado con el fallecimiento del paciente afectado. El tratamiento de pacientes con un riesgo cardíaco incrementado (por ejemplo, hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias documentada, ICC, disfunción diastólica, edad elevada) exige precaución especial.

Dado que su semivida es de 28-38 días, el trastuzumab puede permanecer en la circulación hasta 27 semanas tras la retirada de Herceptin. Los pacientes que reciben antraciclinas después de retirado Herceptin también pueden correr un mayor riesgo de disfunción cardíaca.

En la medida de lo posible, los médicos deben evitar las antraciclinas hasta 27 semanas después de retirado Herceptin. Si se administran antraciclinas, debe vigilarse estrechamente la función cardíaca del paciente.

Los pacientes candidatos al tratamiento con Herceptin, sobre todo los que hayan recibido previamente antraciclinas, deben someterse a un reconocimiento médico del estado cardíaco que comprenda anamnesis, exploración física, electrocardiografía (ECG), ecocardiografía y/o ventriculografía isotópica (MUGA). El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes con disfunción cardíaca, incluidos los signos y síntomas de ICC. La evaluación del estado cardíaco como la realizada inicialmente debe repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras su finalización hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Herceptin.

Si la FEVI cae en 10 puntos del valor basal y por debajo del 50%, se debe detener la administración de Herceptin y repetir la determinación de la FEVI dentro de las 3 semanas siguientes, aproximadamente. Si entretanto no ha mejorado la FEVI o incluso ha disminuido aún más, se considerará decididamente la conveniencia de retirar Herceptin, salvo si se estima que los beneficios para el paciente sobrepasan a los riesgos. La realización de controles clínicos más frecuentes (por ejemplo, cada 6-8 semanas) puede beneficiar a los pacientes con una disfunción cardíaca asintomática. En el caso de que la función ventricular experimente un descenso continuado, aunque el paciente se mantenga asintomático, el médico debe considerar la posibilidad

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

de suspender el tratamiento si no ha observado ningún beneficio clínico de Herceptin.

No se han realizado estudios prospectivos sobre la seguridad de continuar o reanudar la administración de Herceptin en pacientes que hayan sufrido disfunción cardíaca. Si se presenta insuficiencia cardíaca sintomática durante el tratamiento con Herceptin, se la debe tratar con los medicamentos habituales contra la insuficiencia cardíaca (IC). La retirada de Herceptin debe considerarse muy firmemente en presencia de IC clínicamente importante, salvo que los beneficios para el paciente se estimen superiores a los riesgos. En los estudios clínicos fundamentales, la mayoría de los pacientes que sufrieron IC o disfunción cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento habitual de la IC, consistente en un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o un bloqueante del receptor de la angiotensina (BRA) y un betabloqueante. La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos de estar beneficiándose clínicamente de Herceptin prosiguieron el tratamiento con Herceptin sin nuevos efectos cardíacos.

Carcinoma de mama metastásico (CMM): Herceptin y antraciclinas no deben administrarse concomitantemente a pacientes con CMM.

Carcinoma de mama precoz (CMP): En pacientes con CMP, la evaluación del estado cardíaco como la realizada inicialmente debe repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras su finalización hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Herceptin. Se recomienda que los pacientes que reciban quimioterapia con antraciclinas permanezcan en observación y se evalúe su estado una vez al año hasta transcurridos 5 años desde la última administración de Herceptin o durante más tiempo en presencia de un descenso continuo de la FEVI.

Se excluyó de los estudios clínicos con Herceptin como tratamiento adyuvante del carcinoma de mama a los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requiriese medicación, ICC (NYHA II – IV) en el pasado o en ese momento, otro tipo de miocardiopatía, arritmia cardíaca que requiriese medicación, valvulopatía clínicamente importante, hipertensión mal controlada (apto los pacientes con hipertensión controlada con medicación estándar) o derrame pericárdico con efectos hemodinámicos.

Tratamiento adyuvante: Herceptin y antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento adyuvante.

En pacientes con CMP se ha observado un aumento de la incidencia de episodios cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando Herceptin se administró tras quimioterapia con antraciclinas en comparación con la administración con un régimen de docetaxel y carboplatino sin antraciclinas. La

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

incidencia fue más pronunciada cuando Herceptin se administró concomitantemente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial con taxanos.

Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los episodios cardíacos sintomáticos se produjeron en los primeros 18 meses. Los factores de riesgo de episodio cardíaco identificados en cuatro estudios de uso adyuvante a gran escala fueron: edad avanzada (>50 años), cifras basales de FEVI bajas y en descenso (<55%), cifras de FEVI bajas antes o después de iniciarse la administración del paclitaxel, tratamiento con Herceptin y uso previo o concomitante de fármacos antihipertensivos. En pacientes tratados con Herceptin después de finalizada la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció con una dosis acumulativa alta de antraciclinas antes de comenzar la administración de Herceptin y un índice de masa corporal (IMC) alto.

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante: En pacientes con CMP aptos para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, el uso concomitante de Herceptin y antraciclinas exige especial precaución y debe estar limitado a los pacientes que no hayan recibido antes quimioterapia. La dosis acumulativa máxima de los regímenes antraciclínicos de dosis bajas no debe sobrepasar los 180 mg/m² (doxorubicina) o 360 mg/m² (epirubicina).

Si un paciente ha recibido concomitantemente antraciclinas en dosis bajas y Herceptin como tratamiento neoadyuvante, no se le debe administrar ninguna nueva quimioterapia citotóxica tras la cirugía. La experiencia clínica en el uso neoadyuvante-adyuvante se limita a pacientes mayores de 65 años.

Alcohol bencílico: El alcohol bencílico, utilizado como conservante en el agua bacteriostática para inyectables en los viales multidosis de 440 mg, se ha asociado con toxicidad en recién nacidos y niños menores de 3 años. Cuando vaya a administrarse a un paciente con antecedentes de alergia al alcohol bencílico, se debe reconstituir Herceptin con agua para inyectables y utilizar una sola dosis de Herceptin por vial. El resto del vial debe desecharse. El agua esterilizada para inyectables, utilizada para reconstituir los viales monodosis con 60 mg y 150 mg, no contiene alcohol bencílico.

Embarazo y lactancia: Herceptin no debe administrarse durante el embarazo, salvo que los beneficios esperados para la madre justifiquen el riesgo para el feto. Tras la comercialización, en algunas mujeres embarazadas tratadas con Herceptin se ha descrito alteración del crecimiento o la función renal del feto en asociación con oligohidramnios, que en algunos casos condujo a una hipoplasia pulmonar fatal del feto. A las mujeres en edad de procrear se les debe aconsejar que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

tratamiento con Herceptin y al menos los 6 primeros meses tras su terminación. Se les advertirá asimismo sobre la posibilidad de daño fetal en caso de embarazo. Si se trata con Herceptin a una mujer embarazada, es deseable una vigilancia estrecha por un equipo multidisciplinar. No se sabe si Herceptin puede afectar a la fecundidad. En los estudios de reproducción animal no se ha apreciado ningún indicio de trastornos de la fecundidad o daño fetal.

No se sabe si el trastuzumab pasa a la leche materna humana. Dado que la inmunoglobulina G (IgG) pasa a la leche materna humana y se desconoce el posible daño para el lactante, debe evitarse la lactancia natural durante el tratamiento con Herceptin.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología y administración

Antes de iniciar el tratamiento con Herceptin, es obligatorio realizar una prueba de HER2. Herceptin debe administrarlo un profesional sanitario cualificado. Es importante controlar las etiquetas del producto para asegurarse de que el medicamento que va a administrarse es el prescrito para el paciente. La información disponible acerca del cambio de pacientes de la formulación i.v. a la s.c. es escasa. Debe observarse el intervalo de administración de una vez cada tres semanas. No se han realizado estudios del cambio de pacientes de la formulación s.c. a la i.v.

Formulación intravenosa: La formulación i.v. de Herceptin no está destinada a la administración s.c. Herceptin debe administrarse en infusión i.v. Herceptin no debe administrarse en inyección i.v. rápida o bolo i.v.

Pauta semanal:

Dosis inicial: La dosis inicial (de carga) recomendada de Herceptin es de 4 mg/kg, en infusión i.v. de 90 minutos.

Dosis siguientes: La dosis semanal recomendada de Herceptin es de 2 mg/kg de peso. Si la dosis previa se toleró bien, puede administrarse la siguiente en infusión de 30 minutos.

Pauta alternativa cada 3 semanas: Dosis inicial de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg al cabo de 3 semanas; a continuación, 6 mg/kg cada 3 semanas, en infusión de aproximadamente 90 minutos. Si la dosis previa se toleró bien, puede administrarse la siguiente en infusión de 30 minutos.

Formulación subcutánea: La formulación s.c. de Herceptin no está destinada a la administración i.v.

No se necesita una dosis inicial de carga. La dosis fija recomendada de Herceptin es de 600 mg, independientemente del peso del paciente. Esta dosis

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

debe administrarse en unos 5 minutos cada tres semanas. Debe alternarse el lugar de inyección entre el muslo izquierdo y el derecho. En cada nueva inyección debe guardarse una distancia de al menos 2,5 cm (1 pulgada) del lugar anterior y han de evitarse las zonas de piel enrojecida, sensible a la presión, dura o con hematomas. Es aconsejable que otros medicamentos de administración s.c. se inyecten en zonas diferentes durante el tratamiento con Herceptin.

Duración del tratamiento: En los estudios clínicos, los pacientes con CMM o carcinoma gástrico avanzado (CGA) recibieron Herceptin hasta la progresión de la enfermedad. Los pacientes con CMP deben recibir tratamiento durante 1 año o hasta la recidiva de la enfermedad.

Dosis omitidas

Formulación i.v.: Si un paciente omite una dosis de Herceptin durante una semana o menos, a continuación debe administrarse lo antes posible la dosis de mantenimiento habitual (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg). No se debe esperar hasta el siguiente ciclo programado. Las dosis de mantenimiento siguientes de Herceptin (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg) deben administrarse según el plan original.

Si un paciente omite una dosis de Herceptin durante más de una semana, debe recibir una nueva dosis inicial en infusión de aproximadamente 90 minutos (pauta semanal: 4 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 8 mg/kg). Las dosis de mantenimiento siguientes de Herceptin (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg) deben administrarse según el plan original.

Formulación s.c.: Si un paciente omite una dosis, se recomienda administrar lo antes posible la siguiente (600 mg) (es decir, la dosis omitida). El intervalo entre dos dosis consecutivas de Herceptin no debe ser inferior a tres semanas.

Reducción de las dosis: En los estudios clínicos no se efectuó ninguna reducción de la dosis de Herceptin. Los pacientes pueden continuar el tratamiento con Herceptin durante periodos de mielodepresión reversible inducida por la quimioterapia, pero se los debe vigilar estrechamente para detectar posibles complicaciones de una neutropenia durante esos periodos. Deben observarse las instrucciones específicas para la reducción o el mantenimiento de la dosis de quimioterapia.

Pautas posológicas especiales

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Ancianos: Los datos sugieren que la edad no altera la disposición de Herceptin. En los ensayos clínicos, los pacientes ancianos no recibieron dosis reducidas de Herceptin.

Niños: No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Herceptin en niños y adolescentes.

Vía de administración: Infusión intravenosa (I.V.) o inyección subcutánea (S.C.).

Interacciones: No se han llevado a cabo estudios formales de interacción farmacológica con Herceptin en el ser humano. En los estudios clínicos no se han observado interacciones clínicamente significativas con la medicación concomitante (v. 3.2 Propiedades farmacocinéticas).

En el estudio BO15935 se evaluó la interacción entre el trastuzumab y el paclitaxel, sin que se observara ninguna interacción entre estos dos fármacos. En el estudio M77004 se evaluó la farmacocinética en mujeres con CMM HER2-positivo durante el tratamiento con trastuzumab y doxorubicina + paclitaxel seguido de paclitaxel una vez por semana, sin que se detectaran interacciones entre ellos (ni entre sus metabolitos principales). En el estudio JP16003 se evaluaban el trastuzumab y el docetaxel en un grupo único de mujeres japonesas con CMM HER2-positivo. En este estudio no hubo ninguna interacción farmacológica observable entre el trastuzumab y el docetaxel.

El estudio JP19959 era un subestudio de BO18255 en pacientes japoneses de ambos sexos con CGA para evaluar la farmacocinética de la capecitabina y el cisplatino utilizados con y sin trastuzumab. Los resultados de este pequeño subestudio sugerían que la farmacocinética de la capecitabina (y sus metabolitos) no sufría variaciones por el uso concomitante del cisplatino o del cisplatino y el trastuzumab. Los datos también sugerían que la farmacocinética del cisplatino no variaba por el uso concomitante de la capecitabina o de la capecitabina y el trastuzumab. La farmacocinética del trastuzumab no se evaluó en este estudio. La administración concomitante de anastrozol no parecía influir en la farmacocinética del trastuzumab.

Efectos Adversos: Reacciones adversas

2.6.1 Ensayos clínicos

Categorías de frecuencia utilizadas en este apartado: muy frecuente: $\geq 1/10$; frecuente: entre $\geq 1/100$ y $< 1/10$; poco frecuente: entre $> 1/1.000$ y $< 1/100$; rara: entre $> 1/10.000$ y $< 1/1.000$; muy rara: $< 1/10.000$; no conocida: no estimable a

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

partir de los datos disponibles. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Lista de reacciones adversas: La tabla siguiente contiene reacciones adversas notificadas en asociación con el uso de Herceptin en monoterapia o en combinación con quimioterapia en estudios clínicos fundamentales. Todos los términos incluidos se basan en el porcentaje más alto registrado en estudios clínicos fundamentales.

Dado que Herceptin se utiliza habitualmente con otros agentes quimioterápicos y radioterapia, a menudo es difícil constatar si existe una relación causal entre una reacción adversa y un fármaco en particular o la radioterapia.

1 Reacciones medicamentosas adversas

Por órganos y sistemas	Reacción adversa*	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Rinofaringitis	Muy frecuente
	Infección	Frecuente
	Gripe	Frecuente
	Faringitis	Frecuente
	Sinusitis	Frecuente
	Rinitis	Frecuente
	Infección de las vías respiratorias superiores	Frecuente
	Infección del tracto urinario	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Muy frecuente
	Trombocitopenia	Muy frecuente
	Neutropenia	Frecuente
	Recuento disminuido de leucocitos/leucocitopenia	Frecuente
	Neutropenia febril	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Pérdida de peso	Muy frecuente
	Peso aumentado	Muy frecuente
	Apetito disminuido	Muy frecuente
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuente
	Depresión	Frecuente
	Ansiedad	Frecuente
	Somnolencia	Frecuente
Trastornos del sistema	Mareos	Muy frecuente

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Por órganos y sistemas	Reacción adversa*	Frecuencia
nervioso	Cefalea	Muy frecuente
	Parestesia	Muy frecuente
	Hipoestesia	Muy frecuente
	Disgeusia	Muy frecuente
	Hipertonía	Frecuente
	Neuropatía periférica	Frecuente
Trastornos oculares	Lagrimo	Muy frecuente
	Conjuntivitis	Muy frecuente
Trastornos cardíacos	Insuficiencia cardíaca (congestiva)	Frecuente
	Miocardiopatía	Frecuente
	Taquiarritmia supraventricular	Frecuente
	Disminución de la fracción de eyección	Frecuente
	Palpitaciones	Frecuente
Trastornos vasculares	Linfoedema	Muy frecuente
	Hipotensión	Frecuente
	Hipertensión	Frecuente
	Vasodilatación	Frecuente
	Sensación de sofoco	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Muy frecuente
	Epistaxis	Muy frecuente
	Dolor orofaríngeo	Muy frecuente
	Tos	Muy frecuente
	Rinorrea	Muy frecuente
	Asma	Frecuente
	Alteración pulmonar	Frecuente
	Derrame pleural	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente
	Vómitos	Muy frecuente
	Náuseas	Muy frecuente
	Dolor abdominal	Muy frecuente
	Dispepsia	Muy frecuente
	Estreñimiento	Muy frecuente
	Estomatitis	Muy frecuente
	Eritema	Muy frecuente
Trastornos cutáneos y subcutáneos	Erupción cutánea	Muy frecuente
	Alopecia	Muy frecuente
	Síndrome de entrodisestesia palmoplantar	Muy frecuente
	Acné	Frecuente
	Sequedad cutánea	Frecuente
	Hiperhidrosis	Frecuente
	Exantema maculopapuloso	Frecuente
	Onicopatía	Frecuente
	Prurito	Frecuente
	Trastornos	Artralgia

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Por órganos y sistemas	Reacción adversa*	Frecuencia
musculosqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia	Muy frecuente
	Artritis	Frecuente
	Dolor de espalda	Frecuente
	Dolor óseo	Frecuente
	Espasmos musculares	Frecuente
	Dolor de cuello	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Astenia	Muy frecuente
	Dolor torácico	Muy frecuente
	Escalofríos	Muy frecuente
	Fatiga	Muy frecuente
	Enfermedad de tipo gripal	Muy frecuente
	Reacción relacionada con la infusión	Muy frecuente
	Dolor	Muy frecuente
	Pirexia	Muy frecuente
	Edema periférico	Muy frecuente
	Inflamación mucosa	Muy frecuente
	Edema	Frecuente
	Dolor en la zona de inyección**	Frecuente
	Malestar general	Frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Toxicidad ungueal	Muy frecuente

*Estas reacciones adversas (RA) se produjeron con una diferencia mínima del 2% con el grupo de control en al menos uno de los principales estudios clínicos aleatorizados. ** Dolor en la zona de inyección como RA se produjo en el grupo de administración s.c. del estudio BO22227. Las RA se han categorizado por órganos y sistemas y se presentan en una tabla única de acuerdo con la incidencia más alta registrada en cualquiera de los estudios clínicos principales.

† Indica reacciones adversas notificadas en asociación con un desenlace fatal.

‡ Indica reacciones adversas notificadas normalmente en asociación con una reacción relacionada con la infusión. No constan porcentajes específicos para estas reacciones adversas.

Inmunogenicidad: En 1 de 903 pacientes con CMM se detectaron anticuerpos humanos antitrastuzumab (ADA) sin que hubiera reacciones alérgicas. En el tratamiento neoadyuvante, la tasa de ADA posbasal –con independencia del valor basal de ADA– fue del 3,4% en el grupo de administración i.v. y del 6,8% en el de administración s.c. La farmacocinética, la eficacia _determinada por la respuesta patológica completa (RPC)– y la seguridad del trastuzumab i.v. o s.c. no parecían negativamente afectadas por los ADA.

Reacciones relacionadas con la infusión / Hipersensibilidad: En todos los estudios clínicos del trastuzumab se observaron RRI / reacciones de hipersensibilidad como escalofríos y/o fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncospasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria. La tasa de RRI de todos los grados variaba entre los estudios en función de la indicación, de si el trastuzumab se administraba concomitantemente con quimioterapia o en monoterapia y del método de recogida de datos.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

En el CMM, la tasa de RRI fue del 49-54% en el grupo del trastuzumab frente al 36-58% en el grupo comparativo (que podía contener otra quimioterapia). La incidencia de reacciones graves (grado 3 o superior) fue del 5-7% en el grupo del trastuzumab frente al 5-6% en el grupo comparativo.

En el CMP, la tasa de RRI fue del 18-54% en el grupo del trastuzumab frente al 6-50% en el grupo comparativo (que podía contener otra quimioterapia). La incidencia de reacciones graves (grado 3 o superior) fue del 0,5-6% en el grupo del trastuzumab frente al 0,3-5% en el grupo comparativo.

En el tratamiento neoadyuvante (BO2227), la incidencia de RRI fue comparable y osciló entre el 36% en el grupo de administración i.v. y el 44% en el de administración s.c. Las reacciones de grado 3 o superior fueron del 2% y el 1% en los grupos de administración i.v. y s.c., respectivamente. No hubo ninguna RRI de grado 4 o 5. En casos aislados se observaron reacciones anafilactoides.

Disfunción cardíaca: En los pacientes tratados con Herceptin se han observado signos y síntomas de insuficiencia cardíaca como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, ritmo de galope (S3) o disminución de la fracción de eyección (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

Carcinoma de mama metastásico: Según los criterios aplicados para definir la disfunción cardíaca, la incidencia en los estudios principales osciló entre el 9% y el 12% en el subgrupo de Herceptin + paclitaxel, frente al 1-4 % en el subgrupo tratado con paclitaxel solo. Con Herceptin en monoterapia, la tasa fue del 6-9%. En los pacientes tratados concomitantemente con Herceptin y una antraciclina/ciclofosfamida se registró la tasa más alta de disfunción cardíaca (27%), significativamente superior a la notificada en el subgrupo de solo antraciclina/ciclofosfamida (7-10%). En un estudio ulterior con control prospectivo de la función cardíaca, la incidencia de insuficiencia cardíaca sintomática fue del 2,2% en los pacientes tratados con Herceptin y docetaxel, frente al 0% en los que recibieron solo docetaxel. La mayoría de los pacientes (79%) que experimentaron disfunción cardíaca en estos estudios mejoraron con el tratamiento estándar de la IC.

Carcinoma de mama precoz (tratamiento adyuvante): En los estudios clínicos fundamentales del trastuzumab como tratamiento adyuvante en combinación con quimioterapia, la incidencia de disfunción cardíaca de grado 3-4 (ICC sintomática) fue similar en los pacientes que recibieron quimioterapia sola y en los tratados con Herceptin de forma secuencial con un taxano (0,3-0,4%). La tasa más alta se registró en los pacientes que recibieron concomitantemente Herceptin y un taxano (2,0%). Al cabo de 3 años, la

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

tasa de episodios cardíacos en los pacientes tratados con AC→P (doxorubicina + ciclofosfamida seguido de paclitaxel) + H (trastuzumab) se estimó en un 3,2% frente al 0,8% en los que recibieron AC→P. Después de 5 años no se observó ningún aumento de la incidencia acumulativa de episodios cardíacos.

A los 5,5 años, la tasa de episodios cardíacos sintomáticos o FEVI era, respectivamente, del 1,0%, el 2,3% y 1,1% en los grupos de AC→D (doxorubicina + ciclofosfamida seguido de docetaxel), AC→DH (doxorubicina + ciclofosfamida seguido de docetaxel + trastuzumab) y DCarbH (docetaxel, carboplatino y trastuzumab). La tasa de ICC sintomática (grado 3-4) a los 5 años era del 0,6%, el 1,9% y el 0,4% en los grupos de AC→D, AC→DH y DCarbH, respectivamente. En conjunto, el riesgo de sufrir episodios cardíacos sintomáticos fue bajo y similar en los grupos de AC→D y DCarbH. En comparación con los grupos de AC→D y DCarbH, el riesgo de episodios cardíacos sintomáticos fue mayor en el grupo de AC→DH, como se deducía del aumento continuo de la tasa acumulativa de episodios cardíacos sintomáticos o FEVI hasta el 2,3% frente al 1%, aproximadamente, en los dos grupos comparativos (AC→D y DCarbH).

Cuando Herceptin se administró tras la finalización de la quimioterapia adyuvante, se observó insuficiencia cardíaca de clase III-IV de la NYHA en el 0,6% de los pacientes del grupo de un año. Tras una mediana de seguimiento de 3,6 años, la incidencia de ICC y disfunción ventricular izquierda graves después de 1 año de tratamiento con Herceptin se mantuvo baja en un 0,8% y un 9,8%, respectivamente. Todos los casos de ICC sintomática grave y 51 de 60 casos confirmados de descenso significativo de la FEVI entre los pacientes tratados con Herceptin se produjeron durante el periodo de tratamiento programado. La mayoría de los pacientes con disfunción cardíaca se recuperaron dentro de un plazo de 6 meses. Tras una mediana de seguimiento de 3,6 años, la incidencia de la variable cardíaca de valoración se mantenía baja.

Disfunción cardíaca asociada con Herceptin se produjo sobre todo durante el tratamiento con Herceptin (a diferencia de la disfunción cardíaca asociada con las antraciclinas, que se manifestó frecuentemente meses o años después del tratamiento inicial).

Carcinoma de mama precoz (tratamiento neoadyuvante): En los estudios clínicos, cuando Herceptin se administró concomitantemente con quimioterapia neoadyuvante que comprendía tres o cuatro ciclos de antraciclinas (dosis acumulativa de doxorubicina de 180 mg/m² o de epirubicina de 360 mg/m²), la incidencia de disfunción cardíaca sintomática fue de hasta un 1,7 % en el grupo de Herceptin. Sin embargo, en el estudio fundamental de Herceptin s.c., la incidencia de disfunción cardíaca sintomática tras una mediana de seguimiento

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

de 12 meses fue del 0% en el grupo de Herceptin i.v. y del 0,7% en el de Herceptin s.c.

Toxicidad hematológica: Toxicidad hematológica es infrecuente tras la administración de Herceptin en monoterapia a pacientes con enfermedad metastásica. Se han descrito leucocitopenia, trombocitopenia y anemia de grado 3 de la OMS en <1% de los pacientes. No se observó toxicidad de grado 4 según la OMS. La toxicidad hematológica de grado 3-4 según la OMS aumentó en los pacientes tratados con la combinación de Herceptin y paclitaxel en comparación con los que recibieron paclitaxel solo (34% frente al 21%). También creció la toxicidad hematológica en los pacientes tratados con Herceptin y docetaxel en comparación con los que recibieron docetaxel solo (neutropenia de grado 3-4: 32% frente al 22% según los criterios NCI-CTC). La incidencia de neutropenia febril/sepsis neutropénica también se elevó en los pacientes tratados con Herceptin + docetaxel (23% frente al 17% en los que recibieron docetaxel solo).

Según los criterios NCI-CTC, el 0,4% de los pacientes tratados con Herceptin en el estudio BO16348 experimentaron un cambio de 3 o 4 grados del valor basal frente al 0,6% en el grupo de observación.

Toxicidad hepática y renal: Se ha observado toxicidad hepática de grado 3-4 según la OMS en el 12% de los pacientes tras la administración de Herceptin en monoterapia contra la enfermedad metastásica. Esta toxicidad se ha asociado con progresión de la enfermedad en el hígado en el 60% de estos pacientes.

Toxicidad hepática de grado 3-4 según la OMS se observó con menor frecuencia entre los pacientes tratados con Herceptin y paclitaxel que entre los que recibieron paclitaxel solo (7% y 15%, respectivamente). No se observó toxicidad renal de grado 3-4 según la OMS.

Diarrea: El 27% de los pacientes tratados con Herceptin en monoterapia contra la enfermedad metastásica experimentaron diarrea. También se ha observado un aumento de la incidencia de diarrea, sobre todo leve o moderada, en los pacientes tratados con Herceptin + paclitaxel en comparación con los que recibieron paclitaxel solo.

En el estudio BO16348, el 7% de los pacientes tratados con Herceptin sufrieron diarrea.

Infección: En los pacientes tratados con Herceptin se ha observado un incremento de la incidencia de infecciones, principalmente leves y de poca importancia clínica de las vías respiratorias altas o infecciones por catéter.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

2.6.2 Experiencia tras la comercialización

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas tras la comercialización

Por órganos y sistemas	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Hipoprotrombinemia
Trastornos del sistema inmunitario	Reacción anafilactoide
Trastornos del sistema nervioso	Coma
Trastornos oculares	Madarosis
Trastornos auditivos y laberínticos	Sordera
Trastornos cardíacos	Shock cardiogénico
	Taquicardia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Sibilancias
	Broncospasmo
	Saturación de oxígeno disminuida
	Insuficiencia respiratoria
	Enfermedad pulmonar intersticial
	Infiltración pulmonar
	Síndrome de dificultad respiratoria aguda
	Neumonía
	Neumonitis
	Dificultad respiratoria
	Fibrosis pulmonar
	Hipoxia
	Edema laríngeo
Trastornos gastrointestinales	pancreatitis.
Trastornos hepatobiliares	Lesión traumática hepatocelular
	Ictericia
Trastornos cutáneos y subcutáneos	Dermatitis
	Urticaria
Aparato urinario	Glomerulonefropatía
	Insuficiencia renal
Trastornos del embarazo, el puerperio y perinatales	Hipoplasia pulmonar
	Hipoplasia renal
	Oligohidramnios

Condición de Venta: Venta Bajo Formula Médica.

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración de 600 mg / 5 mL.
- Nueva Vía de Administración inyección subcutánea (S.C.).
- Inserto versión febrero de 2012.
- Información para prescribir versión febrero de 2012.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
 Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
 Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar el producto de la referencia:

Composición: Cada 5 mL contienen 600 mg de trastuzumab.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Formulación S.C e I.V

Carcinoma de mama.

Carcinoma de mama metastásico (CMM).

Herceptin está indicado para el tratamiento de pacientes con CMM con sobreexpresión de HER2:

- En monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia contra su enfermedad metastásica;
- En politerapia con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia contra su enfermedad metastásica;
- En politerapia con un inhibidor de la aromatasa en los que presenten CMM con positividad de receptores hormonales.

Carcinoma de mama precoz (CMP).

Herceptin está indicado para el tratamiento del carcinoma de mama precoz (incipiente) HER2- positivo:

- Tras cirugía, quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y radioterapia (si procede).
- Tras quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
- En combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino.
- En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de Herceptin adyuvante en el carcinoma de mama localmente avanzado (incluido el cáncer inflamatorio) o tumores >2 cm de diámetro.

Contraindicaciones: Herceptin está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al trastuzumab o a cualquiera de los excipientes.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Precauciones y Advertencias: El tratamiento con Herceptin debe iniciarse únicamente bajo la supervisión de un médico especializado en el tratamiento de pacientes oncológicos.

Reacciones relacionadas con la infusión.: Tras la administración de la formulación i.v. de Herceptin se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRI). En el contexto de la formulación s.c. también se habla de RRI para describir reacciones similares observadas tras la administración de Herceptin s.c. La premedicación puede contribuir a reducir las RRI.

RRI graves descritas tras la administración i.v. y s.c. de Herceptin han sido: Disnea, hipotensión, sibilancias, broncospasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria. Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles RRI. La interrupción de la infusión i.v. puede ayudar a controlar dichos síntomas; una vez que remitan, puede reanudarse la infusión. Como tratamiento de estos síntomas pueden administrarse analgésicos o antipiréticos, como la meperidina y el paracetamol, o antihistamínicos, como la difenhidramina. Con medidas de apoyo como la administración de oxígeno, beta-agonistas o corticosteroides se han tratado con éxito reacciones graves. En raras ocasiones, estas reacciones han tenido un desenlace fatal. Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas o de comorbilidad pueden correr un mayor riesgo de sufrir una reacción fatal a la infusión. El tratamiento de estos pacientes exige una precaución extrema, y conviene sopesar sus riesgos y beneficios individualmente.

Reacciones pulmonares: Se han descrito episodios pulmonares graves tras la comercialización de Herceptin. Estos episodios han tenido ocasionalmente un desenlace fatal y pueden producirse como parte de una RRI o presentarse con algún retardo. Se han notificado asimismo casos de enfermedad pulmonar intersticial manifestada como infiltración pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo o insuficiencia respiratoria.

Entre los factores de riesgo asociados a enfermedad pulmonar intersticial se halla el uso previo o concomitante con otras terapias antineoplásicas que se sabe comportan dicho riesgo, como son los taxanos, la gemcitabina, la vinorelbina y la radioterapia. Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas o de comorbilidad pueden

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

correr un mayor riesgo de sufrir un episodio pulmonar. Por consiguiente, no se debe administrar Herceptin a estos pacientes.

Disfunción cardíaca - Consideraciones generales

Los pacientes tratados con Herceptin pueden correr un mayor riesgo de sufrir insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (clase II-IV de la clasificación de la New York Heart Association [NYHA]) o disfunción cardíaca asintomática. Episodios tales se han observado en pacientes tratados con Herceptin en monoterapia o en combinación con taxanos después de una quimioterapia que contenía antraciclinas (doxorubicina o epirubicina). La intensidad puede ser moderada o grave, y se ha asociado con el fallecimiento del paciente afectado. El tratamiento de pacientes con un riesgo cardíaco incrementado (por ejemplo, hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias documentada, ICC, disfunción diastólica, edad elevada) exige precaución especial.

Dado que su semivida es de 28-38 días, el trastuzumab puede permanecer en la circulación hasta 27 semanas tras la retirada de Herceptin. Los pacientes que reciben antraciclinas después de retirado Herceptin también pueden correr un mayor riesgo de disfunción cardíaca.

En la medida de lo posible, los médicos deben evitar las antraciclinas hasta 27 semanas después de retirado Herceptin. Si se administran antraciclinas, debe vigilarse estrechamente la función cardíaca del paciente.

Los pacientes candidatos al tratamiento con Herceptin, sobre todo los que hayan recibido previamente antraciclinas, deben someterse a un reconocimiento médico del estado cardíaco que comprenda anamnesis, exploración física, electrocardiografía (ECG), ecocardiografía y/o ventriculografía isotópica (MUGA). El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes con disfunción cardíaca, incluidos los signos y síntomas de ICC. La evaluación del estado cardíaco como la realizada inicialmente debe repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras su finalización hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Herceptin.

Si la FEVI cae en 10 puntos del valor basal y por debajo del 50%, se debe detener la administración de Herceptin y repetir la determinación de la FEVI dentro de las 3 semanas siguientes, aproximadamente. Si entretanto no ha mejorado la FEVI o incluso ha disminuido aún más, se considerará decididamente la conveniencia de retirar Herceptin, salvo si se estima que

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

los beneficios para el paciente sobrepasan a los riesgos. La realización de controles clínicos más frecuentes (por ejemplo, cada 6-8 semanas) puede beneficiar a los pacientes con una disfunción cardíaca asintomática. En el caso de que la función ventricular experimente un descenso continuado, aunque el paciente se mantenga asintomático, el médico debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento si no ha observado ningún beneficio clínico de Herceptin.

No se han realizado estudios prospectivos sobre la seguridad de continuar o reanudar la administración de Herceptin en pacientes que hayan sufrido disfunción cardíaca. Si se presenta insuficiencia cardíaca sintomática durante el tratamiento con Herceptin, se la debe tratar con los medicamentos habituales contra la insuficiencia cardíaca (IC). La retirada de Herceptin debe considerarse muy firmemente en presencia de IC clínicamente importante, salvo que los beneficios para el paciente se estimen superiores a los riesgos. En los estudios clínicos fundamentales, la mayoría de los pacientes que sufrieron IC o disfunción cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento habitual de la IC, consistente en un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o un bloqueante del receptor de la angiotensina (BRA) y un betabloqueante. La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos de estar beneficiándose clínicamente de Herceptin prosiguieron el tratamiento con Herceptin sin nuevos efectos cardíacos.

Carcinoma de mama metastásico (CMM): Herceptin y antraciclinas no deben administrarse concomitantemente a pacientes con CMM.

Carcinoma de mama precoz (CMP): En pacientes con CMP, la evaluación del estado cardíaco como la realizada inicialmente debe repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras su finalización hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Herceptin. Se recomienda que los pacientes que reciban quimioterapia con antraciclinas permanezcan en observación y se evalúe su estado una vez al año hasta transcurridos 5 años desde la última administración de Herceptin o durante más tiempo en presencia de un descenso continuo de la FEVI.

Se excluyó de los estudios clínicos con Herceptin como tratamiento adyuvante del carcinoma de mama a los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requiriese medicación, ICC (NYHA II – IV) en el pasado o en ese momento, otro tipo de miocardiopatía, arritmia cardíaca que requiriese medicación, valvulopatía

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

clínicamente importante, hipertensión mal controlada (aptos los pacientes con hipertensión controlada con medicación estándar) o derrame pericárdico con efectos hemodinámicos.

Tratamiento adyuvante: Herceptin y antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento adyuvante.

En pacientes con CMP se ha observado un aumento de la incidencia de episodios cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando Herceptin se administró tras quimioterapia con antraciclinas en comparación con la administración con un régimen de docetaxel y carboplatino sin antraciclinas. La incidencia fue más pronunciada cuando Herceptin se administró concomitantemente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial con taxanos.

Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los episodios cardíacos sintomáticos se produjeron en los primeros 18 meses. Los factores de riesgo de episodio cardíaco identificados en cuatro estudios de uso adyuvante a gran escala fueron: edad avanzada (>50 años), cifras basales de FEVI bajas y en descenso (<55%), cifras de FEVI bajas antes o después de iniciarse la administración del paclitaxel, tratamiento con Herceptin y uso previo o concomitante de fármacos antihipertensivos. En pacientes tratados con Herceptin después de finalizada la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció con una dosis acumulativa alta de antraciclinas antes de comenzar la administración de Herceptin y un índice de masa corporal (IMC) alto.

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante: En pacientes con CMP aptos para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, el uso concomitante de Herceptin y antraciclinas exige especial precaución y debe estar limitado a los pacientes que no hayan recibido antes quimioterapia. La dosis acumulativa máxima de los regímenes antraciclínicos de dosis bajas no debe sobrepasar los 180 mg/m² (doxorubicina) o 360 mg/m² (epirubicina).

Si un paciente ha recibido concomitantemente antraciclinas en dosis bajas y Herceptin como tratamiento neoadyuvante, no se le debe administrar ninguna nueva quimioterapia citotóxica tras la cirugía. La experiencia clínica en el uso neoadyuvante-adyuvante se limita a pacientes mayores de 65 años.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Alcohol bencílico: El alcohol bencílico, utilizado como conservante en el agua bacteriostática para inyectables en los viales multidosis de 440 mg, se ha asociado con toxicidad en recién nacidos y niños menores de 3 años. Cuando vaya a administrarse a un paciente con antecedentes de alergia al alcohol bencílico, se debe reconstituir Herceptin con agua para inyectables y utilizar una sola dosis de Herceptin por vial. El resto del vial debe desecharse. El agua esterilizada para inyectables, utilizada para reconstituir los viales monodosis con 60 mg y 150 mg, no contiene alcohol bencílico.

Embarazo y lactancia: Herceptin no debe administrarse durante el embarazo, salvo que los beneficios esperados para la madre justifiquen el riesgo para el feto. Tras la comercialización, en algunas mujeres embarazadas tratadas con Herceptin se ha descrito alteración del crecimiento o la función renal del feto en asociación con oligohidramnios, que en algunos casos condujo a una hipoplasia pulmonar fatal del feto. A las mujeres en edad de procrear se les debe aconsejar que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Herceptin y al menos los 6 primeros meses tras su terminación. Se les advertirá asimismo sobre la posibilidad de daño fetal en caso de embarazo. Si se trata con Herceptin a una mujer embarazada, es deseable una vigilancia estrecha por un equipo multidisciplinar. No se sabe si Herceptin puede afectar a la fecundidad. En los estudios de reproducción animal no se ha apreciado ningún indicio de trastornos de la fecundidad o daño fetal.

No se sabe si el trastuzumab pasa a la leche materna humana. Dado que la inmunoglobulina G (IgG) pasa a la leche materna humana y se desconoce el posible daño para el lactante, debe evitarse la lactancia natural durante el tratamiento con Herceptin.

Dosificación y Grupo Etario: Posología y administración

Antes de iniciar el tratamiento con Herceptin, es obligatorio realizar una prueba de HER2. Herceptin debe administrarlo un profesional sanitario cualificado. Es importante controlar las etiquetas del producto para asegurarse de que el medicamento que va a administrarse es el prescrito para el paciente. La información disponible acerca del cambio de pacientes de la formulación i.v. a la s.c. es escasa. Debe observarse el intervalo de administración de una vez cada tres semanas. No se han realizado estudios del cambio de pacientes de la formulación s.c. a la i.v.

Formulación intravenosa: La formulación i.v. de Herceptin no está destinada a la administración s.c. Herceptin debe administrarse en

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

infusión i.v. Herceptin no debe administrarse en inyección i.v. rápida o bolo i.v.

Pauta semanal:

Dosis inicial: La dosis inicial (de carga) recomendada de Herceptin es de 4 mg/kg, en infusión i.v. de 90 minutos.

Dosis siguientes: La dosis semanal recomendada de Herceptin es de 2 mg/kg de peso. Si la dosis previa se toleró bien, puede administrarse la siguiente en infusión de 30 minutos.

Pauta alternativa cada 3 semanas: Dosis inicial de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg al cabo de 3 semanas; a continuación, 6 mg/kg cada 3 semanas, en infusión de aproximadamente 90 minutos. Si la dosis previa se toleró bien, puede administrarse la siguiente en infusión de 30 minutos.

Formulación subcutánea: La formulación s.c. de Herceptin no está destinada a la administración i.v.

No se necesita una dosis inicial de carga. La dosis fija recomendada de Herceptin es de 600 mg, independientemente del peso del paciente. Esta dosis debe administrarse en unos 5 minutos cada tres semanas. Debe alternarse el lugar de inyección entre el muslo izquierdo y el derecho. En cada nueva inyección debe guardarse una distancia de al menos 2,5 cm (1 pulgada) del lugar anterior y han de evitarse las zonas de piel enrojecida, sensible a la presión, dura o con hematomas. Es aconsejable que otros medicamentos de administración s.c. se inyecten en zonas diferentes durante el tratamiento con Herceptin.

Duración del tratamiento: En los estudios clínicos, los pacientes con CMM o carcinoma gástrico avanzado (CGA) recibieron Herceptin hasta la progresión de la enfermedad. Los pacientes con CMP deben recibir tratamiento durante 1 año o hasta la recidiva de la enfermedad.

Dosis omitidas

Formulación i.v.: Si un paciente omite una dosis de Herceptin durante una semana o menos, a continuación debe administrarse lo antes posible la dosis de mantenimiento habitual (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg). No se debe esperar hasta el siguiente ciclo programado. Las dosis de mantenimiento siguientes de Herceptin (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg) deben administrarse según el plan original.

Si un paciente omite una dosis de Herceptin durante más de una semana, debe recibir una nueva dosis inicial en infusión de aproximadamente 90 minutos (pauta semanal: 4 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 8 mg/kg). Las

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

dosis de mantenimiento siguientes de Herceptin (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg) deben administrarse según el plan original.

Formulación S.C.: Si un paciente omite una dosis, se recomienda administrar lo antes posible la siguiente (600 mg) (es decir, la dosis omitida). El intervalo entre dos dosis consecutivas de Herceptin no debe ser inferior a tres semanas.

Reducción de las dosis: En los estudios clínicos no se efectuó ninguna reducción de la dosis de Herceptin. Los pacientes pueden continuar el tratamiento con Herceptin durante periodos de mielodepresión reversible inducida por la quimioterapia, pero se los debe vigilar estrechamente para detectar posibles complicaciones de una neutropenia durante esos periodos. Deben observarse las instrucciones específicas para la reducción o el mantenimiento de la dosis de quimioterapia.

Pautas posológicas especiales

Ancianos: Los datos sugieren que la edad no altera la disposición de Herceptin. En los ensayos clínicos, los pacientes ancianos no recibieron dosis reducidas de Herceptin.

Niños: No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Herceptin en niños y adolescentes.

Vía de administración: Infusión intravenosa (I.V.) o inyección subcutánea (S.C.).

Interacciones: No se han llevado a cabo estudios formales de interacción farmacológica con Herceptin en el ser humano. En los estudios clínicos no se han observado interacciones clínicamente significativas con la medicación concomitante (v. 3.2 Propiedades farmacocinéticas).

En el estudio BO15935 se evaluó la interacción entre el trastuzumab y el paclitaxel, sin que se observara ninguna interacción entre estos dos fármacos. En el estudio M77004 se evaluó la farmacocinética en mujeres con CMM HER2-positivo durante el tratamiento con trastuzumab y doxorubicina + paclitaxel seguido de paclitaxel una vez por semana, sin que se detectaran interacciones entre ellos (ni entre sus metabolitos principales). En el estudio JP16003 se evaluaban el trastuzumab y el docetaxel en un grupo único de mujeres japonesas con CMM HER2-

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

positivo. En este estudio no hubo ninguna interacción farmacológica observable entre el trastuzumab y el docetaxel.

El estudio JP19959 era un subestudio de BO18255 en pacientes japoneses de ambos sexos con CGA para evaluar la farmacocinética de la capecitabina y el cisplatino utilizados con y sin trastuzumab. Los resultados de este pequeño subestudio sugerían que la farmacocinética de la capecitabina (y sus metabolitos) no sufría variaciones por el uso concomitante del cisplatino o del cisplatino y el trastuzumab. Los datos también sugerían que la farmacocinética del cisplatino no variaba por el uso concomitante de la capecitabina o de la capecitabina y el trastuzumab. Los farmacocinética del trastuzumab no se evaluó en este estudio. La administración concomitante de anastrozol no parecía influir en la farmacocinética del trastuzumab.

Efectos Adversos: Reacciones adversas

Ensayos clínicos:

Categorías de frecuencia utilizadas en este apartado: muy frecuente: $\geq 1/10$; frecuente: entre $\geq 1/100$ y $< 1/10$; poco frecuente: entre $> 1/1.000$ y $< 1/100$; rara: entre $> 1/10.000$ y $< 1/1.000$; muy rara: $< 1/10.000$; no conocida: no estimable a partir de los datos disponibles. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Lista de reacciones adversas: La tabla siguiente contiene reacciones adversas notificadas en asociación con el uso de Herceptin en monoterapia o en combinación con quimioterapia en estudios clínicos fundamentales. Todos los términos incluidos se basan en el porcentaje más alto registrado en estudios clínicos fundamentales.

Dado que Herceptin se utiliza habitualmente con otros agentes quimioterápicos y radioterapia, a menudo es difícil constatar si existe una relación causal entre una reacción adversa y un fármaco en particular o la radioterapia.

1 Reacciones medicamentosas adversas

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Por órganos y sistemas	Reacción adversa*	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Rinofaringitis	Muy frecuente
	Infección	Frecuente
	Gripe	Frecuente
	Faringitis	Frecuente
	Sinusitis	Frecuente
	Rinitis	Frecuente
	Infección de las vías respiratorias superiores	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Infección del tracto urinario	Frecuente
	Anemia	Muy frecuente
	Trombocitopenia	Muy frecuente
	Neutropenia	Frecuente
	Recuento disminuido de leucocitos/leucocitopenia	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario	Neutropenia febril	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Pérdida de peso	Muy frecuente
	Peso aumentado	Muy frecuente
	Apetito disminuido	Muy frecuente
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuente
	Depresión	Frecuente
	Ansiedad	Frecuente
	Somnolencia	Frecuente
Trastornos del sistema	Mareos	Muy frecuente

Por órganos y sistemas	Reacción adversa*	Frecuencia
nervioso	Cefalea	Muy frecuente
	Parestesia	Muy frecuente
	Hipoestesia	Muy frecuente
	Disgeusia	Muy frecuente
	Hipertonía	Frecuente
	Neuropatía periférica	Frecuente
Trastornos oculares	Lagrimo	Muy frecuente
	Conjuntivitis	Muy frecuente
Trastornos cardíacos	Insuficiencia cardíaca (congestiva)	Frecuente
	Miocardopatía	Frecuente
	Taquiarritmia supraventricular	Frecuente
	Disminución de la fracción de eyección	Frecuente
	Palpitaciones	Frecuente
Trastornos vasculares	Linfoedema	Muy frecuente
	Hipotensión	Frecuente
	Hipertensión	Frecuente
	Vasodilatación	Frecuente
	Sensación de sofoco	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Muy frecuente
	Epistaxis	Muy frecuente
	Dolor orofaríngeo	Muy frecuente
	Tos	Muy frecuente
	Rinorrea	Muy frecuente
	Asma	Frecuente
	Alteración pulmonar	Frecuente
	Derrame pleural	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente
	Vómitos	Muy frecuente
	Náuseas	Muy frecuente
	Dolor abdominal	Muy frecuente
	Dispepsia	Muy frecuente
	Estreñimiento	Muy frecuente
	Estomatitis	Muy frecuente
	Eritema	Muy frecuente
Trastornos cutáneos y subcutáneos	Erupción cutánea	Muy frecuente
	Alopecia	Muy frecuente
	Síndrome de entrodisestesia palmoplantar	Muy frecuente
	Acné	Frecuente
	Sequedad cutánea	Frecuente
	Hiperhidrosis	Frecuente
	Exantema maculopapuloso	Frecuente
	Onicopatía	Frecuente
	Prurito	Frecuente
	Artralgia	Muy frecuente

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Por órganos y sistemas	Reacción adversa [†]	Frecuencia
musclosqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia	Muy frecuente
	Artritis	Frecuente
	Dolor de espalda	Frecuente
	Dolor óseo	Frecuente
	Espasmos musculares	Frecuente
	Dolor de cuello	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Astenia	Muy frecuente
	Dolor torácico	Muy frecuente
	Escalofríos	Muy frecuente
	Fatiga	Muy frecuente
	Enfermedad de tipo gripal	Muy frecuente
	Reacción relacionada con la infusión	Muy frecuente
	Dolor	Muy frecuente
	Pirexia	Muy frecuente
	Edema periférico	Muy frecuente
	Inflamación mucosa	Muy frecuente
	Edema	Frecuente
	Dolor en la zona de inyección**	Frecuente
	Malestar general	Frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Toxicidad ungueal	Muy frecuente

*Estas reacciones adversas (RA) se produjeron con una diferencia mínima del 2% con el grupo de control en al menos uno de los principales estudios clínicos aleatorizados. ** Dolor en la zona de inyección como RA se produjo en el grupo de administración s.c. del estudio BO22227. Las RA se han categorizado por órganos y sistemas y se presentan en una tabla única de acuerdo con la incidencia más alta registrada en cualquiera de los estudios clínicos principales.

[†] Indica reacciones adversas notificadas en asociación con un desenlace fatal.

[‡] Indica reacciones adversas notificadas normalmente en asociación con una reacción relacionada con la infusión. No constan porcentajes específicos para estas reacciones adversas.

Inmunogenicidad: En 1 de 903 pacientes con CMM se detectaron anticuerpos humanos antitrastuzumab (ADA) sin que hubiera reacciones alérgicas. En el tratamiento neoadyuvante, la tasa de ADA posbasal –con independencia del valor basal de ADA– fue del 3,4% en el grupo de administración i.v. y del 6,8% en el de administración s.c. La farmacocinética, la eficacia _determinada por la respuesta patológica completa (RPC)– y la seguridad del trastuzumab i.v. o s.c. no parecían negativamente afectadas por los ADA.

Reacciones relacionadas con la infusión / Hipersensibilidad: En todos los estudios clínicos del trastuzumab se observaron RRI / reacciones de hipersensibilidad como escalofríos y/o fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncospasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria. La tasa de RRI de todos los grados variaba entre los estudios en función de la indicación, de si el trastuzumab se administraba concomitantemente con quimioterapia o en monoterapia y del método de recogida de datos.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

En el CMM, la tasa de RRI fue del 49-54% en el grupo del trastuzumab frente al 36-58% en el grupo comparativo (que podía contener otra quimioterapia). La incidencia de reacciones graves (grado 3 o superior) fue del 5-7% en el grupo del trastuzumab frente al 5-6% en el grupo comparativo.

En el CMP, la tasa de RRI fue del 18-54% en el grupo del trastuzumab frente al 6-50% en el grupo comparativo (que podía contener otra quimioterapia). La incidencia de reacciones graves (grado 3 o superior) fue del 0,5-6% en el grupo del trastuzumab frente al 0,3-5% en el grupo comparativo.

En el tratamiento neoadyuvante (BO22227), la incidencia de RRI fue comparable y osciló entre el 36% en el grupo de administración i.v. y el 44% en el de administración s.c. Las reacciones de grado 3 o superior fueron del 2% y el 1% en los grupos de administración i.v. y s.c., respectivamente. No hubo ninguna RRI de grado 4 o 5. En casos aislados se observaron reacciones anafilactoides.

Disfunción cardíaca: En los pacientes tratados con Herceptin se han observado signos y síntomas de insuficiencia cardíaca como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, ritmo de galope (S3) o disminución de la fracción de eyección (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

Carcinoma de mama metastásico: Según los criterios aplicados para definir la disfunción cardíaca, la incidencia en los estudios principales osciló entre el 9% y el 12% en el subgrupo de Herceptin + paclitaxel, frente al 1-4 % en el subgrupo tratado con paclitaxel solo. Con Herceptin en monoterapia, la tasa fue del 6-9%. En los pacientes tratados concomitantemente con Herceptin y una antraciclina/ciclofosfamida se registró la tasa más alta de disfunción cardíaca (27%), significativamente superior a la notificada en el subgrupo de solo antraciclina/ciclofosfamida (7-10%). En un estudio ulterior con control prospectivo de la función cardíaca, la incidencia de insuficiencia cardíaca sintomática fue del 2,2% en los pacientes tratados con Herceptin y docetaxel, frente al 0% en los que recibieron solo docetaxel. La mayoría de los pacientes (79%) que experimentaron disfunción cardíaca en estos estudios mejoraron con el tratamiento estándar de la IC.

Carcinoma de mama precoz (tratamiento adyuvante): En los estudios clínicos fundamentales del trastuzumab como tratamiento adyuvante en

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

combinación con quimioterapia, la incidencia de disfunción cardíaca de grado 3-4 (ICC sintomática) fue similar en los pacientes que recibieron quimioterapia sola y en los tratados con Herceptin de forma secuencial con un taxano (0,3-0,4%). La tasa más alta se registró en los pacientes que recibieron concomitantemente Herceptin y un taxano (2,0%). Al cabo de 3 años, la tasa de episodios cardíacos en los pacientes tratados con AC→P (doxorubicina + ciclofosfamida seguido de paclitaxel) + H (trastuzumab) se estimó en un 3,2% frente al 0,8% en los que recibieron AC→P. Después de 5 años no se observó ningún aumento de la incidencia acumulativa de episodios cardíacos.

A los 5,5 años, la tasa de episodios cardíacos sintomáticos o FEVI era, respectivamente, del 1,0%, el 2,3% y 1,1% en los grupos de AC→D (doxorubicina + ciclofosfamida seguido de docetaxel), AC→DH (doxorubicina + ciclofosfamida seguido de docetaxel + trastuzumab) y DCarbH (docetaxel, carboplatino y trastuzumab). La tasa de ICC sintomática (grado 3-4) a los 5 años era del 0,6%, el 1,9% y el 0,4% en los grupos de AC→D, AC→DH y DCarbH, respectivamente. En conjunto, el riesgo de sufrir episodios cardíacos sintomáticos fue bajo y similar en los grupos de AC→D y DCarbH. En comparación con los grupos de AC→D y DCarbH, el riesgo de episodios cardíacos sintomáticos fue mayor en el grupo de AC→DH, como se deducía del aumento continuo de la tasa acumulativa de episodios cardíacos sintomáticos o FEVI hasta el 2,3% frente al 1%, aproximadamente, en los dos grupos comparativos (AC→D y DCarbH).

Cuando Herceptin se administró tras la finalización de la quimioterapia adyuvante, se observó insuficiencia cardíaca de clase III-IV de la NYHA en el 0,6% de los pacientes del grupo de un año. Tras una mediana de seguimiento de 3,6 años, la incidencia de ICC y disfunción ventricular izquierda graves después de 1 año de tratamiento con Herceptin se mantuvo baja en un 0,8% y un 9,8%, respectivamente. Todos los casos de ICC sintomática grave y 51 de 60 casos confirmados de descenso significativo de la FEVI entre los pacientes tratados con Herceptin se produjeron durante el periodo de tratamiento programado. La mayoría de los pacientes con disfunción cardíaca se recuperaron dentro de un plazo de 6 meses. Tras una mediana de seguimiento de 3,6 años, la incidencia de la variable cardíaca de valoración se mantenía baja.

Disfunción cardíaca asociada con Herceptin se produjo sobre todo durante el tratamiento con Herceptin (a diferencia de la disfunción cardíaca asociada con las antraciclinas, que se manifestó frecuentemente meses o años después del tratamiento inicial).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Carcinoma de mama precoz (tratamiento neoadyuvante): En los estudios clínicos, cuando Herceptin se administró concomitantemente con quimioterapia neoadyuvante que comprendía tres o cuatro ciclos de antraciclinas (dosis acumulativa de doxorubicina de 180 mg/m² o de epirubicina de 360 mg/m²), la incidencia de disfunción cardíaca sintomática fue de hasta un 1,7 % en el grupo de Herceptin. Sin embargo, en el estudio fundamental de Herceptin s.c., la incidencia de disfunción cardíaca sintomática tras una mediana de seguimiento de 12 meses fue del 0% en el grupo de Herceptin i.v. y del 0,7% en el de Herceptin s.c.

Toxicidad hematológica: Toxicidad hematológica es infrecuente tras la administración de Herceptin en monoterapia a pacientes con enfermedad metastásica. Se han descrito leucocitopenia, trombocitopenia y anemia de grado 3 de la OMS en <1% de los pacientes. No se observó toxicidad de grado 4 según la OMS. La toxicidad hematológica de grado 3-4 según la OMS aumentó en los pacientes tratados con la combinación de Herceptin y paclitaxel en comparación con los que recibieron paclitaxel solo (34% frente al 21%). También creció la toxicidad hematológica en los pacientes tratados con Herceptin y docetaxel en comparación con los que recibieron docetaxel solo (neutropenia de grado 3-4: 32% frente al 22% según los criterios NCI-CTC). La incidencia de neutropenia febril/sepsis neutropénica también se elevó en los pacientes tratados con Herceptin + docetaxel (23% frente al 17% en los que recibieron docetaxel solo). Según los criterios NCI-CTC, el 0,4% de los pacientes tratados con Herceptin en el estudio BO16348 experimentaron un cambio de 3 o 4 grados del valor basal frente al 0,6% en el grupo de observación.

Toxicidad hepática y renal: Se ha observado toxicidad hepática de grado 3-4 según la OMS en el 12% de los pacientes tras la administración de Herceptin en monoterapia contra la enfermedad metastásica. Esta toxicidad se ha asociado con progresión de la enfermedad en el hígado en el 60% de estos pacientes.

Toxicidad hepática de grado 3-4 según la OMS se observó con menor frecuencia entre los pacientes tratados con Herceptin y paclitaxel que entre los que recibieron paclitaxel solo (7% y 15%, respectivamente). No se observó toxicidad renal de grado 3-4 según la OMS.

Diarrea: El 27% de los pacientes tratados con Herceptin en monoterapia contra la enfermedad metastásica experimentaron diarrea. También se ha observado un aumento de la incidencia de diarrea, sobre todo leve o

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

moderada, en los pacientes tratados con Herceptin + paclitaxel en comparación con los que recibieron paclitaxel solo.

En el estudio BO16348, el 7% de los pacientes tratados con Herceptin sufrieron diarrea.

Infección: En los pacientes tratados con Herceptin se ha observado un incremento de la incidencia de infecciones, principalmente leves y de poca importancia clínica de las vías respiratorias altas o infecciones por catéter.

Por órganos y sistemas	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Hipoprotrombinemia
Trastornos del sistema inmunitario	Reacción anafilactoide
Trastornos del sistema nervioso	Coma
Trastornos oculares	Madarosis
Trastornos auditivos y laberínticos	Sordera
Trastornos cardíacos	Shock cardiogénico
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Taquicardia
	Sibilancias
	Broncospasmo
	Saturación de oxígeno disminuida
	Insuficiencia respiratoria
	Enfermedad pulmonar intersticial
	Infiltración pulmonar
	Síndrome de dificultad respiratoria aguda
	Neumonía
	Neumonitis
	Dificultad respiratoria
	Fibrosis pulmonar
	Edema laríngeo
Trastornos gastrointestinales	pancreatitis.
Trastornos hepatobiliares	Lesión traumática hepatocelular
	Ictericia
Trastornos cutáneos y subcutáneos	Dermatitis
	Urticaria
Aparato urinario	Glomerulonefropatía
	Insuficiencia renal
Trastornos del embarazo, el puerperio y perinatales	Hipoplasia pulmonar
	Hipoplasia renal
	Oligohidramnios

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

Condición de venta: Venta bajo fórmula médica.

Se recomienda aceptar la nueva vía de administración inyección subcutánea (S.C.).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Se recomienda aceptar el Inserto versión febrero de 2012 y Información para prescribir versión febrero de 2012 para el producto de la referencia.

Condición de venta: Venta bajo fórmula médica.

Los reportes e informes de farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales - Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.6.2. BELLAFACE SUAVE

Expediente : 20055000
Radicado : 2012127467
Fecha : 2012/10/26
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contiene dienogest 2 mg y etinil-estradiol 20 mcg.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Indicaciones: Anticonceptivo hormonal oral con propiedades antiandrogénicas, útil en el tratamiento de los síntomas de androgenización como acné, hirsutismo y seborrea. Tratamiento hormonal de la endometriosis leve y moderada.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de los componentes, Embarazo y lactancia, enfermedades del hígado, Disturbios de la excreción de la Bilirrubina, Disturbios de la secreción biliar, Enfermedades vasculares y metabólicas: Existencia de enfermedades vasculares, tromboembólicas, hipertensión arterial, diabetes severa con cambios vasculares. Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales. Neoplasias conocidas o sospechadas, influidas por los esteroides sexuales. Hemorragia vaginal sin diagnosticar.

Precauciones y advertencias: Durante tratamientos prolongados se recomienda realizar valoración médica a intervalos de máximo seis meses. Suspender su uso si se presenta embarazo durante el tratamiento.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Dosificación y Grupo Etario: Tomar una Tableta al día o según prescripción médica. Las Tabletas se toman durante 21 días seguidos, a la misma hora, de conformidad con el orden impreso en el blíster. Cada envase posterior se inicia después de 7 días sin toma de Tabletas, por lo general se produce la hemorragia en este período.

Vía de administración: Oral.

Interacciones: La planta medicinal hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), también reduce el efecto de los anticonceptivos orales y se han comunicado casos de embarazos en mujeres que toman a la vez la píldora anticonceptiva y algún preparado de la hierba de San Juan. La disminución del efecto anticonceptivo dura hasta dos semanas después de haber dejado de tomar el preparado con hierba de San Juan.

Medicamentos que pueden incrementar la concentración de etinilestradiol en el organismo: Atorvastatina.

Algunos antibióticos (como la ampicilina o la tetraciclina) parecen reducir la eficacia de los anticonceptivos.

El componente progestágeno puede interactuar con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), los antagonistas del receptor de la angiotensina II, los diuréticos ahorradores de potasio en la orina, los antagonistas de la aldosterona y los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.

Debe consultar la información de prescripción de los medicamentos que esté tomando conjuntamente para identificar posibles interacciones.

Efectos Adversos: Aunque la mayoría de los efectos secundarios no reflejan un riesgo médico, ello causa ansiedad por parte de la usuaria y puede ser motivo de abandono del método. Muchos de los efectos secundarios que se presentan al inicio del uso, desaparecen tras los primeros meses de utilización.

Estudios comparativos entre cargas diarias de 35 mcg y 20 mcg de Etilnilestradiol, han demostrado una mayor tasa de eventos adversos no serios en las mujeres que reciben la carga hormonal diaria de 35 mcg, siendo un 50% más comunes en este tipo de usuarias.

En el caso de las combinaciones hormonales anticonceptivas, la discontinuación del tratamiento se debe en un 60% a la presencia de eventos adversos; los más frecuentemente referidos son la cefalea (25%) y las náuseas

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

(20%); en un 5 a 10% se debe a las irregularidades asociadas al ciclo menstrual y en un 4% al incremento de peso. Todos estos efectos secundarios están directamente asociados a la carga diaria de estrógenos incluidos en cada presentación, siendo más frecuentes en las presentaciones con una mayor carga hormonal

La cefalea, migraña, náuseas, ganancia de peso, mastalgias son efectos secundarios comunes informado con el uso de Hormonales Orales Combinados.

La ganancia de peso es la segunda queja más frecuentemente referida y probablemente es el efecto secundario más difícil de interpretar. Sin embargo, no existen evidencias a favor de este concepto común erróneo.

Desde hace dos décadas, los anticonceptivos orales combinados gradualmente han venido reduciendo la dosis de estrógenos en cada píldora de la presentación, como respuesta a las complicaciones trombóticas observadas con las macrodosificaciones inicialmente propuestas (mayores a 50 mcg). Estos eventos trombóticos asociados, se deben al incremento de la Globulina transportadora de hormonas sexuales (S-HBG) inducida por el Etinil-estradiol, el cual es mayor en la medida en que sea también mayor la dosificación diaria. Por esa razón, este es un evento adverso considerado como dosis-dependiente

Un aumento en la frecuencia y gravedad de los ataques de migraña después de la administración de anticonceptivos orales combinados (que puede ser un indicio de un episodio cerebrovascular), puede ser la causa para la interrupción inmediata del medicamento y la evaluación urgente por su médico

El cloasma o melasma representa el principal efecto adverso cutáneo de la contracepción. Su incidencia aumenta con la duración de uso.

Un objetivo de la tendencia a disminuir la cantidad de estrógenos / progestágenos, es que ha logrado disminuir la incidencia de este tipo de eventos adversos.

Condición de Venta: Venta Con Formula Médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración de Dienogest 2 mg y Etinil Estradiol 20 mcg.
- Inclusión en normas Farmacológicas.
- Indicaciones, Contraindicaciones, Precauciones y advertencias.
- Dosificación y Grupo Etario y Condición de Venta.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar el producto de la referencia:

Composición: Cada tableta recubierta contiene dienogest 2 mg y etinil-estradiol 20 mcg.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Indicaciones: Anticonceptivo hormonal oral con propiedades antiandrogénicas, útil en el tratamiento de los síntomas de androgenización como acné, hirsutismo y seborrea. Tratamiento hormonal de la endometriosis leve y moderada.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de los componentes, Embarazo y lactancia, enfermedades del hígado, disturbios de la excreción de la bilirrubina, disturbios de la secreción biliar, enfermedades vasculares y metabólicas: Existencia de enfermedades vasculares, tromboembólicas, hipertensión arterial, diabetes severa con cambios vasculares. Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales. Neoplasias conocidas o sospechadas, influidas por los esteroides sexuales. Hemorragia vaginal sin diagnosticar.

Precauciones y advertencias: Durante tratamientos prolongados se recomienda realizar valoración médica a intervalos de máximo seis meses. Suspender su uso si se presenta embarazo durante el tratamiento.

Dosificación y grupo etario: Tomar una Tableta al día o según prescripción médica. Las Tabletas se toman durante 21 días seguidos, a la misma hora, de conformidad con el orden impreso en el blíster. Cada envase posterior se inicia después de 7 días sin toma de Tabletas, por lo general se produce la hemorragia en este período.

Vía de administración: Oral.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Interacciones: La planta medicinal hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), también reduce el efecto de los anticonceptivos orales y se han comunicado casos de embarazos en mujeres que toman a la vez la píldora anticonceptiva y algún preparado de la hierba de San Juan. La disminución del efecto anticonceptivo dura hasta dos semanas después de haber dejado de tomar el preparado con hierba de San Juan.

Medicamentos que pueden incrementar la concentración de etinilestradiol en el organismo: Atorvastatina.

Algunos antibióticos (como la ampicilina o la tetraciclina) parecen reducir la eficacia de los anticonceptivos.

El componente progestágeno puede interactuar con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), los antagonistas del receptor de la angiotensina II, los diuréticos ahorradores de potasio en la orina, los antagonistas de la aldosterona y los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.

Debe consultar la información de prescripción de los medicamentos que esté tomando conjuntamente para identificar posibles interacciones.

Efectos Adversos: Aunque la mayoría de los efectos secundarios no reflejan un riesgo médico, ello causa ansiedad por parte de la usuaria y puede ser motivo de abandono del método. Muchos de los efectos secundarios que se presentan al inicio del uso, desaparecen tras los primeros meses de utilización.

Estudios comparativos entre cargas diarias de 35 mcg y 20 mcg de Etil-estradiol, han demostrado una mayor tasa de eventos adversos no serios en las mujeres que reciben la carga hormonal diaria de 35 mcg, siendo un 50% más comunes en este tipo de usuarias.

En el caso de las combinaciones hormonales anticonceptivas, la discontinuación del tratamiento se debe en un 60% a la presencia de eventos adversos; los más frecuentemente referidos son la cefalea (25%) y las náuseas (20%); en un 5 a 10% se debe a las irregularidades asociadas al ciclo menstrual y en un 4% al incremento de peso. Todos estos efectos secundarios están directamente asociados a la carga diaria de estrógenos incluidos en cada presentación, siendo más frecuentes en las presentaciones con una mayor carga hormonal

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

La cefalea, migraña, náuseas, ganancia de peso, mastalgias son efectos secundarios comunes informado con el uso de Hormonales Orales Combinados.

La ganancia de peso es la segunda queja más frecuentemente referida y probablemente es el efecto secundario más difícil de interpretar. Sin embargo, no existen evidencias a favor de este concepto común erróneo.

Desde hace dos décadas, los anticonceptivos orales combinados gradualmente han venido reduciendo la dosis de estrógenos en cada píldora de la presentación, como respuesta a las complicaciones trombóticas observadas con las macrodosificaciones inicialmente propuestas (mayores a 50 mcg). Estos eventos trombóticos asociados, se deben al incremento de la Globulina transportadora de hormonas sexuales (S-HBG) inducida por el Etilnil-estradiol, el cual es mayor en la medida en que sea también mayor la dosificación diaria. Por esa razón, este es un evento adverso considerado como dosis-dependiente

Un aumento en la frecuencia y gravedad de los ataques de migraña después de la administración de anticonceptivos orales combinados (que puede ser un indicio de un episodio cerebrovascular), puede ser la causa para la interrupción inmediata del medicamento y la evaluación urgente por su médico

El cloasma o melasma representa el principal efecto adverso cutáneo de la contracepción. Su incidencia aumenta con la duración de uso.

Un objetivo de la tendencia a disminuir la cantidad de estrógenos / progestágenos, es que ha logrado disminuir la incidencia de este tipo de eventos adversos.

Condición de Venta: Venta bajo fórmula médica.

Norma farmacológica: 9.1.2.0.N10.

Los reportes e informes de farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales - Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

3.1.6.3. STAFEN 135 / 5 mg

Expediente : 20054837
Radicado : 2012126021
Fecha : 2012/10/23
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S

Composición:

Cada cápsula contiene 135 mg de ácido fenofibrico + 5 mg de rosuvastatina

Forma farmacéutica: Cápsula.

Indicaciones: Dislipidemias mixtas en pacientes con alto riesgo cardiovascular residual (diabetes y síndrome metabólico). Dislipidemias con HDL bajo y Triglicéridos elevados. Hipercolesterolemia refractaria al tratamiento con dosis convencionales de estatinas. Hipercolesterolemias secundarias a HDL bajo. Dislipidemia aterogénica La dosis de una vez al día de ácido fenofibrico 135mg más una estatina, fueron generalmente tan bien toleradas como la monoterapia con solo ácido fenofibrico en pacientes con dislipidemia mixta. La incidencia de eventos adversos fue similar en los grupos de terapia combinada y monoterapia.

Contraindicaciones: El ácido fenofibrico está contraindicado en pacientes con daño renal severo, incluyendo diálisis. También está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa, cirrosis biliar primaria y anomalías inexplicables y persistentes de la función hepática. Enfermedad preexistente de vesícula. Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al ácido fenofibrico, al fenofibrato de colina, o al fenofibrato.

En pacientes que reciben ácido fenofibrico se aconseja un monitoreo regular de la función hepática (incluyendo niveles plasmáticos de ALT).

Se sugiere monitoreo de la función renal en pacientes con disfunción renal que reciben ácido fenofibrico.

Los pacientes de edad, especialmente los diabéticos, con disfunción renal, o hipotiroidismo, se deben instruir para que reporten síntomas de miositis (dolor inexplicable, hipersensibilidad o calambres musculares). Se deberían supervisar con niveles de CPK.

Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la rosuvastatina. Pacientes con enfermedad hepática activa; insuficiencia renal grave; pacientes con miopatía; pacientes en tratamiento con ciclosporina; embarazo, lactancia y mujeres en edad fértil que no utilicen anticonceptivos.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Precauciones y advertencias: El ácido fenofibrico está contraindicado en pacientes con daño renal severo, incluyendo diálisis. También está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa, cirrosis biliar primaria y anomalías inexplicables y persistentes de la función hepática. Enfermedad preexistente de vesícula. Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al ácido fenofibrico, al fenofibrato de colina, o al fenofibrato. En pacientes que reciben ácido fenofibrico se aconseja un monitoreo regular de la función hepática (incluyendo niveles plasmáticos de ALT).

Se sugiere monitoreo de la función renal en pacientes con disfunción renal que reciben ácido fenofibrico.

Los pacientes de edad, especialmente los diabéticos, con disfunción renal, o hipotiroidismo, se deben instruir para que reporten síntomas de miositis (dolor inexplicable, hipersensibilidad o calambres musculares). Se deberían supervisar con niveles de CPK.

Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la rosuvastatina. Pacientes con enfermedad hepática activa; insuficiencia renal grave; pacientes con miopatía; pacientes en tratamiento con ciclosporina; embarazo, lactancia y mujeres en edad fértil que no utilicen anticonceptivos.

Dosificación y Grupo Etario: El Stafen podrá tomarse una vez al día con o sin alimentos. La dosis máxima recomendada de ácido fenofibrico es de 135 mg más 5 mg de rosuvastatina, una vez al día.

Vía de administración: Oral.

Interacciones: A concentraciones terapéuticas el ácido fenofibrico no inhibe el citocromo P-450, (CYP) 3A4, CYP2D6, CYP2E1, or CYP1A2, es un débil inhibidor del CYP2C8, CYP2C19, y CYP2A6, y un inhibidor leve a moderado del CYP2C9 in vitro.

La coadministración del ácido fenofibrico a dosis de 135 mg y rosuvastatina 40 mg una vez al día por 10 días en voluntarios sanos no resultó en interacciones farmacocinéticas importantes.

Estudios han demostrado que no se requieren ajustes de la dosis cuando el ácido fenofibrico es coadministrado con estatinas y específicamente con rosuvastatina, atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, simvastatina, ezetimibe, glimepiride, metformina, o rosiglitazona.

No se requiere ajuste de la dosis del ácido fenofibrico cuando es coadministrado con omeprazol. El ácido fenofibrico puede potenciar los efectos anticoagulantes de los cumarínicos orales, y prolongar el tiempo de protrombina, el INR. Por las razones anteriores es deseable monitorizar frecuentemente estos valores.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Las resinas secuestrantes biliares pueden unirse a los fármacos administrados y así alterar la absorción. El ácido fenofibrico debe tomarse al menos 1 hora antes y/o 4 a 6 horas después.

Como el ácido fenofibrico es primariamente excretado en la orina, el uso concomitante con inmunosupresores por ejemplo la ciclosporina o fármacos potencialmente nefrotóxicos debe considerarse con precaución o al menos considerar disminuir la dosis a emplear.

La rosuvastatina puede interactuar con ciclosporina y warfarina pudiendo incrementar el INR. La administración de la rosuvastatina con gemfibrocilo puede incrementar al doble los niveles de la estatina.

La administración concomitante de la rosuvastatina y anticonceptivos orales puede elevar los niveles de etinil estradiol y progestágeno en un 20 y 30%. A pesar de ello la combinación se ha utilizado frecuentemente en esta población de mujeres y ha sido muy bien tolerada.

Efectos adversos: La terapia combinada una vez al día con ácido fenofibrico 135mg más una estatina ha sido generalmente tan bien tolerada como la monoterapia con ácido fibrico y/o rosuvastatina. La incidencia de eventos adversos ha sido generalmente similar en estos grupos. Los registros más frecuentes de eventos adversos son: cefalea, dolor de espalda, infecciones del tracto urinario superior, náusea, nasofaringitis, diarrea, y mialgia. La incidencia de eventos adversos relacionados al tratamiento con ácido fenofibrico más dosis bajas de rosuvastatina está entre un 22.7 – 23.8% y con monoterapia con dosis iguales de estatina fue de 16.0 – 24.1%. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Los eventos adversos de tipo muscular han sido similares entre el grupo de la asociación y el grupo monoterapia, siendo la incidencia de mialgia típicamente similar entre el grupo ácido fibrico más estatina (1.8–4.5%) y la monoterapia con ácido fibrico (2.7–5.0%) o estatina (3.4–7.3%). No se reportaron casos de rbdomiolisis.

La incidencia de incremento en los niveles de creatin fosfokinasa (CPK) superiores a 5 o 10 veces el nivel límite normal fue generalmente bajo en el grupo de asociación (0.0–1.9%), y en el de monoterapia con ácido fenofibrico (0.0%), y estatinas (0.0–2.3%).

Con rosuvastatina, como con la mayoría de las estatinas, se pueden presentar mialgias, astenia, debilidad muscular, calambres. Esta sintomatología muscular es más frecuente con dosis superiores a 20 mg día. Si los niveles de CPK están por encima de 5 veces los niveles normales, se debe suspender el tratamiento.

Se ha observado menos frecuentemente efectos renales que se acompañan de proteinuria y hematuria. Este efecto desaparece al suspender el tratamiento.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Otros eventos adversos reportados son: cefalea, mareos, estreñimiento, náuseas y dolor abdominal; pancreatitis; ictericia y hepatitis; artralgia; polineuropatía; edema angionaurótico.

Dosis de una vez al día de ácido fenofibrico 135 mg más rosuvastatina, han sido generalmente tan bien toleradas como la monoterapia con solo ácido fenofibrico en pacientes con dislipidemia mixta. La incidencia de eventos adversos fue similar en los grupos de terapia combinada con rosuvastatina y monoterapia.

Condición de Venta: Fórmula médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluación farmacológica de la nueva concentración de Ácido Fenofibrico + Rosuvastatina, para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar el producto de la referencia:

Composición:

Cada cápsula contiene 135 mg de ácido fenofibrico + 5 mg de rosuvastatina

Forma farmacéutica: Cápsula dura.

Únicamente con las siguientes indicaciones: Dislipidemias Mixtas en pacientes con alto riesgo cardiovascular residual (diabetes y síndrome metabólico). Dislipidemias con HDL bajo y Triglicéridos elevados. Hipercolesterolemia refractaria al tratamiento con dosis convencionales de estatinas. Hipercolesterolemias secundarias a HDL bajo. Dislipidemia aterogénica.

Contraindicaciones: El ácido fenofibrico está contraindicado en pacientes con daño renal severo, incluyendo diálisis. También está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa, cirrosis biliar primaria y anomalías inexplicables y persistentes de la función hepática. Enfermedad preexistente de vesícula. Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al ácido fenofibrico, al fenofibrato de colina, o al fenofibrato.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

En pacientes que reciben ácido fenofibrico se aconseja un monitoreo regular de la función hepática (incluyendo niveles plasmáticos de ALT).

Se sugiere monitoreo de la función renal en pacientes con disfunción renal que reciben ácido fenofibrico.

Los pacientes de edad, especialmente los diabéticos, con disfunción renal, o hipotiroidismo, se deben instruir para que reporten síntomas de miositis (dolor inexplicable, hipersensibilidad o calambres musculares). Se deberían supervisar con niveles de CPK.

Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la rosuvastatina. Pacientes con enfermedad hepática activa; insuficiencia renal grave; pacientes con miopatía; pacientes en tratamiento con ciclosporina; embarazo, lactancia y mujeres en edad fértil que no utilicen anticonceptivos.

Precauciones y advertencias: El ácido fenofibrico está contraindicado en pacientes con daño renal severo, incluyendo diálisis. También está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa, cirrosis biliar primaria y anormalidades inexplicables y persistentes de la función hepática. Enfermedad preexistente de vesícula. Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al ácido fenofibrico, al fenofibrato de colina, o al fenofibrato.

En pacientes que reciben ácido fenofibrico se aconseja un monitoreo regular de la función hepática (incluyendo niveles plasmáticos de ALT).

Se sugiere monitoreo de la función renal en pacientes con disfunción renal que reciben ácido fenofibrico.

Los pacientes de edad, especialmente los diabéticos, con disfunción renal, o hipotiroidismo, se deben instruir para que reporten síntomas de miositis (dolor inexplicable, hipersensibilidad o calambres musculares). Se deberían supervisar con niveles de CPK.

Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la rosuvastatina. Pacientes con enfermedad hepática activa; insuficiencia renal grave; pacientes con miopatía; pacientes en tratamiento con ciclosporina; embarazo, lactancia y mujeres en edad fértil que no utilicen anticonceptivos.

Dosificación y Grupo Etario: El Stafen podrá tomarse una vez al día con o sin alimentos. La dosis máxima recomendada de ácido fenofibrico es de 135 mg más 5 mg de rosuvastatina, una vez al día.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Vía de administración: Oral.

Interacciones: A concentraciones terapéuticas el ácido fenofibríco no inhibe el citocromo P-450, (CYP) 3A4, CYP2D6, CYP2E1, or CYP1A2, es un débil inhibidor del CYP2C8, CYP2C19, y CYP2A6, y un inhibidor leve a moderado del CYP2C9 in vitro.

La coadministración del ácido fenofibríco a dosis de 135 mg y rosuvastatina 40 mg una vez al día por 10 días en voluntarios sanos no resultó en interacciones farmacocinéticas importantes.

Estudios han demostrado que no se requieren ajustes de la dosis cuando el ácido fenofibríco es coadministrado con estatinas y específicamente con rosuvastatina, atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, simvastatina, ezetimibe, glimepiride, metformina, o rosiglitazona.

No se requiere ajuste de la dosis del ácido fenofibríco cuando es coadministrado con omeprazol. El ácido fenofibríco puede potenciar los efectos anticoagulantes de los cumarínicos orales, y prolongar el tiempo de protrombina, el INR. Por las razones anteriores es deseable monitorizar frecuentemente estos valores.

Las resinas secuestrantes biliares pueden unirse a los fármacos administrados y así alterar la absorción. El ácido fenofibríco debe tomarse al menos 1 hora antes y/o 4 a 6 horas después.

Como el ácido fenofibríco es primariamente excretado en la orina, el uso concomitante con inmunosupresores por ejemplo la ciclosporina o fármacos potencialmente nefrotóxicos debe considerarse con precaución o al menos considerar disminuir la dosis a emplear.

La rosuvastatina puede interactuar con ciclosporina y warfarina pudiendo incrementar el INR. La administración de la rosuvastatina con gemfibrocilo puede incrementar al doble los niveles de la estatina.

La administración concomitante de la rosuvastatina y anticonceptivos orales puede elevar los niveles de etinil estradiol y progestágeno en un 20 y 30%. A pesar de ello la combinación se ha utilizado frecuentemente en esta población de mujeres y ha sido muy bien tolerada.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Efectos adversos: La terapia combinada una vez al día con ácido fenofibrico 135mg más una estatina ha sido generalmente tan bien tolerada como la monoterapia con ácido fíbrico y/o rosuvastatina. La incidencia de eventos adversos ha sido generalmente similar en estos grupos. Los registros más frecuentes de eventos adversos son: cefalea, dolor de espalda, infecciones del tracto urinario superior, náusea, nasofaringitis, diarrea, y mialgia. La incidencia de eventos adversos relacionados al tratamiento con ácido fenofibrico más dosis bajas de rosuvastatina está entre un 22.7 – 23.8% y con monoterapia con dosis iguales de estatina fue de 16.0 – 24.1%. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Los eventos adversos de tipo muscular han sido similares entre el grupo de la asociación y el grupo monoterapia, siendo la incidencia de mialgia típicamente similar entre el grupo ácido fíbrico más estatina (1.8–4.5%) y la monoterapia con ácido fíbrico (2.7–5.0%) o estatina (3.4–7.3%). No se reportaron casos de rbdomiolisis.

La incidencia de incremento en los niveles de creatin fosfokinasa (CPK) superiores a 5 o 10 veces el nivel límite normal fue generalmente bajo en el grupo de asociación (0.0–1.9%), y en el de monoterapia con ácido fenofibrico (0.0%), y estatinas (0.0–2.3%).

Con rosuvastatina, como con la mayoría de las estatinas, se pueden presentar mialgias, astenia, debilidad muscular, calambres. Esta sintomatología muscular es más frecuente con dosis superiores a 20 mg día. Si los niveles de CPK están por encima de 5 veces los niveles normales, se debe suspender el tratamiento.

Se ha observado menos frecuentemente efectos renales que se acompañan de proteinuria y hematuria. Este efecto desaparece al suspender el tratamiento.

Otros eventos adversos reportados son: cefalea, mareos, estreñimiento, náuseas y dolor abdominal; pancreatitis; ictericia y hepatitis; artralgia; polineuropatía; edema angionaurótico.

Dosis de una vez al día de ácido fenofibrico 135 mg más rosuvastatina, han sido generalmente tan bien toleradas como la monoterapia con solo ácido fenofibrico en pacientes con dislipidemia mixta. La incidencia de eventos adversos fue similar en los grupos de terapia combinada con rosuvatatina y monoterapia.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Condición de Venta: Venta bajo fórmula médica.

Norma Farmacológica: 8.2.4.0.N50.

Los reportes e informes de farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales - Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.6.4. ENCEFABOL® SUSPENSIÓN

Expediente : 41050
Radicado : 12082360
Fecha : 2012/10/03
Interesado : Merck S.A.

Composición: Cada 100 mL de suspensión contiene 1,61 g de piritioxina

Forma farmacéutica: Suspensión oral.

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de enfermedades degenerativas y anóxicas cerebrales.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la piritioxina, embarazo. Úsese con precaución en pacientes con antecedentes epilépticos y en niños con trastornos del sueño e impulsividad reactiva.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Acta No. 41 de 2012 numeral 3.1.6.1, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia, con el fin de continuar con el proceso de renovación del registro sanitario.

- Evaluación farmacológica.
- Inclusión en normas farmacológicas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

recomienda aceptar el producto de la referencia y continuar con el proceso de renovación del registro sanitario.

Composición: Cada 100 mL de suspensión contiene 1,61 g de piritioxina

Forma farmacéutica: Suspensión oral.

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de enfermedades degenerativas y anóxicas cerebrales.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la piritioxina, embarazo. Úsese con precaución en pacientes con antecedentes epilépticos y en niños con trastornos del sueño e impulsividad reactiva.

Se incluye en la Norma Farmacológica: 19.18.0.0.N20.

3.1.6.5. NORMOLIP NF

Expediente : 20054838
Radicado : 2012126028
Fecha : 2012/10/23
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición:

Cada cápsula contiene microtabletas entéricas de fenofibrato de colina equivalentes a 45 mg de ácido fenofíbrico.

Cada cápsula contiene microtabletas entéricas de fenofibrato de colina equivalentes a 135 mg de ácido fenofíbrico.

Forma farmacéutica: Cápsulas de gelatina dura, con microtabletas entéricas.

Indicaciones:

Hipertrigliceridemia: Como tratamiento adyuvante a la dieta para el tratamiento de la hipertrigliceridemia grave (≥ 500 mg/dL). Pacientes con niveles muy elevados de triglicéridos en suero $> 2,000$ mg/dL y que tienen un alto riesgo de desarrollar pancreatitis.

Hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta: Tratamiento adyuvante a la dieta para reducir niveles elevados de colesterol de baja densidad (LDL-C), colesterol total (C-total), triglicéridos (TG), y apolipoproteína B (Apo B), y para

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

aumentar los niveles de colesterol de alta densidad (HDL-C) en pacientes con hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta.

Contraindicaciones: Pacientes con:

- Insuficiencia renal grave, incluidos aquellos pacientes en diálisis.
- Enfermedad hepática activa, incluyendo los pacientes con cirrosis biliar primaria y anomalías persistentes e inexplicables de la función hepática.
- Enfermedad preexistente de la vesícula.
- Hipersensibilidad al ácido fenofibrato o su profármaco, el fenofibrato.
- Madres lactantes.

Precauciones y advertencias: Músculo esquelético: Los fibratos aumentan el riesgo de miopatía y han sido asociados con rabdomiolisis. El riesgo de toxicidad muscular grave parece estar aumentado en pacientes ancianos, diabéticos, nefrópatas o hipotiroideos. Los datos de estudios observacionales sugieren que el riesgo de rabdomiolisis aumenta cuando los fibratos, gemfibrozil en particular, se coadministran con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (estatinas). La combinación debe evaluarse basados en el riesgo/beneficio de esta combinación de fármacos.

La miopatía debe considerarse en cualquier paciente con mialgias difusas, sensibilidad o debilidad muscular y/o elevaciones marcadas de los niveles de creatin fosfoquinasa (CPK). Los pacientes deben ser advertidos de informar puntualmente sobre dolor muscular inexplicable, sensibilidad o debilidad, especialmente si están acompañados por malestar o fiebre. Los niveles de CPK deben ser evaluados en pacientes que informaron estos síntomas, e interrumpirse la terapia.

Función hepática: El fenofibrato administrado en un rango de dosis equivalente a 135 mg de ácido fenofibrato, se ha asociado con aumentos en las transaminasas séricas [AST (SGOT) o ALT (SGPT)]. En un análisis combinado de 10 estudios controlados con placebo, el aumento > a 3 veces el límite superior normal de ALT se produjo en el 5,3% de los pacientes tratados con fenofibrato, frente al 1,1% de los pacientes tratados con placebo. Las determinaciones de las transaminasas posteriores a la interrupción del tratamiento o durante el tratamiento continuo, generalmente retornaron a los límites normales. El aumento de las transaminasas con el tratamiento de fenofibrato, parece estar relacionadas con la dosis. La terapia deberá suspenderse si persisten niveles de enzimas superiores a tres veces el límite normal. Daño hepatocelular, hepatitis crónica activa y colestásica han sido asociadas al tratamiento con fenofibrato y se han reportado después de la

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

exposición de varios años. En raros casos, la cirrosis se ha reportado en asociación con hepatitis crónica activa.

Creatinina sérica: Se ha informado elevaciones en la creatinina sérica en pacientes que recibieron fenofibrato. Estas elevaciones tienden a volver a la normalidad una vez se interrumpe el tratamiento de fenofibrato. La importancia clínica de estas observaciones se desconoce. El monitoreo renal debe ser considerado en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes con riesgo de insuficiencia renal, tales como los ancianos y pacientes con diabetes.

Colelitiasis: Tanto el ácido fenofibrato, como el fenofibrato, el clofibrato y el gemfibrozil, puede aumentar la excreción de colesterol en la bilis y producir colelitiasis. De ser así, se deben solicitar estudios de la vesícula biliar. Si se comprueba el ácido fenofibrato debe interrumpirse.

Anticoagulantes cumarínicos: Se debe tener precaución cuando se administran anticoagulantes cumarínicos concomitantemente con el ácido fenofibrato ya que se pueden potenciar los efectos anticoagulantes de estos agentes, resultando en una prolongación del INR. Para evitar las complicaciones hemorrágicas, se deberá monitorar frecuente el INR y ajustar la dosis del anticoagulante.

Pancreatitis: Se ha reportado pancreatitis en pacientes tratados con fenofibrato. Este hecho puede representar un fallo terapéutico en pacientes con hipertrigliceridemia grave, un efecto directo del fármaco, o un fenómeno secundario mediado a través de cálculos biliares o formación de sedimentos con obstrucción del conducto biliar común.

Cambios hematológicos: Se han observado disminución leve a moderada de la hemoglobina, hematocrito y glóbulos blancos en pacientes en tratamiento con fenofibrato. Sin embargo, estos niveles se estabilizan durante la administración prolongada. Igualmente se ha reportado trombocitopenia y agranulocitosis en individuos tratados con fenofibrato. Se recomienda entonces el monitoreo periódico del recuento de glóbulos rojos y leucocitos durante los primeros 12 meses de tratamiento.

Reacciones de hipersensibilidad: Las reacciones agudas como erupciones cutáneas graves tipo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica requieren hospitalización y tratamiento con esteroides.

Dosificación y Grupo Etario: Como en todo tratamiento para las dislipidemias, los pacientes deben ser tratados con medidas no farmacológicas que incluyen una dieta apropiada reductora de lípidos, complementada con ejercicio, pérdida de peso en pacientes obesos, y control de problemas médicos concomitantes tales como diabetes mellitus e hipotiroidismo que contribuyen a las alteraciones lipídicas. Estas medidas se deben seguir durante el tratamiento con éste fármaco.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

A criterio médico se deben retirar los medicamentos conocidos inductores de hipertrigliceridemia (betabloqueantes, tiazidas, estrógenos).

Se recomienda la determinación periódica del perfil lipídico durante el tratamiento inicial con el fin de establecer la dosis eficaz más baja de ácido fenofibríco. La terapia debe ser suspendida en los pacientes que no tienen una respuesta adecuada después de dos meses de tratamiento con la dosis máxima recomendada de 135 mg por día. Se debería considerar la posibilidad de reducir la dosis del ácido fenofibríco si los niveles de lípidos están muy por debajo del rango objetivo.

Normolip NF se puede administrar independientemente de las comidas.

Hipertrigliceridemia: La dosis inicial es de 45 a 135 mg por día. La dosis debe individualizarse según el perfil lipídico y respuesta del paciente. Debe ajustarse, si es necesario, haciendo determinaciones del perfil lipídico con 4 u 8 semanas de intervalo. La dosis máxima es 135 mg una vez al día.

Hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta: La dosis es 135 mg/día.

Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada se debe iniciar con una dosis de 45 mg una vez al día, y sólo aumentar después de la evaluación de los efectos sobre la función renal y los niveles de lípidos en esa dosis. No prescribir en pacientes con insuficiencia renal grave.

Pacientes geriátricos: Debería ajustarse la dosis basados en la función renal.

Vía de administración: Oral.

Interacciones: El ácido fenofibríco coadministrado con anticoagulantes cumarínicos, puede potenciar el efecto anticoagulante de estos agentes resultando en una prolongación del INR. Se recomiendan el monitoreo frecuente del INR y el ajuste de la dosis del anticoagulante oral hasta que el INR se ha estabilizado. Resinas secuestrantes de ácidos biliares pueden unirse con otros fármacos administrados simultáneamente, los pacientes deben tomar las cápsulas de ácido fenofibríco por lo menos 1 hora antes o 4 a 6 horas después de tomar este medicamento. Los inmunosupresores tales como ciclosporina y el tacrolimus puede producir nefrotoxicidad con el descenso del aclaramiento de creatinina y aumentos de creatinina sérica, por la anterior razón y entendiendo que la excreción renal es la vía principal de eliminación de los fibratos, incluyendo el ácido fenofibríco, existe el riesgo de que una interacción.

Uso en poblaciones específicas:

Embarazo: El ácido fenofibríco es Categoría C: La seguridad en mujeres embarazadas no ha sido establecida. No hay estudios adecuados y bien controlados de ácido fenofibríco en mujeres embarazadas. Las Cápsulas de

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

ácido se utilizaran durante el embarazo sólo si el beneficio justifica el riesgo potencial para el feto.

Pediatría: La seguridad y eficacia del ácido fenofibrato en pacientes pediátricos no han sido establecidas.

Uso en geriatría: El ácido fenofibrato se elimina principalmente por vía renal como ácido fenofibrato y glucurónido de ácido fenofibrato, y el riesgo de reacciones adversas a este fármaco puede ser mayor en pacientes con función renal deteriorada. La exposición al ácido fenofibrato no está influenciada por la edad. Dado que los pacientes de edad avanzada tienen una mayor incidencia de insuficiencia renal, la dosis para los ancianos debe hacerse sobre la base de la función renal. Los pacientes ancianos con función renal normal no requieren ninguna modificación de dosis.

Insuficiencia renal: El ácido fenofibrato se debe evitar en pacientes que tienen insuficiencia renal grave. La reducción de la dosis es necesaria en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: El uso de ácido fenofibrato no ha sido evaluada en pacientes con insuficiencia hepática.

Sobredosis: No existe un tratamiento específico para la sobredosis de ácido fenofibrato. Se indican cuidados generales de soporte del paciente, incluyendo el monitoreo de los signos vitales y la observación del estado clínico. Si está indicado, la eliminación del fármaco no absorbido debe lograrse mediante emesis o lavado gástrico; precauciones habituales deben ser observados para mantener la vía aérea. Puesto que el ácido fenofibrato es altamente unido a proteínas plasmáticas, la hemodiálisis no debe ser considerada.

Efectos Adversos: Las reacciones adversas notificadas en los pacientes tratados con fenofibrato durante los estudios doble ciego controlados con placebo, han llevado a la interrupción del tratamiento en el 5% de los pacientes tratados con fenofibrato y en el 3% de los tratados con placebo. Los aumentos en las pruebas hepáticas fueron los eventos más frecuentes, provocando la interrupción en el 1,6% de los pacientes en ensayos doble ciego.

Las reacciones adversas notificadas en un 2% o más de los pacientes tratados han sido: Dolor abdominal 4,6%, dolor de espalda 2,5% cefalea 3,2%. Digestivo: Pruebas de función hepática anormal 7,5%, Náuseas 2,3%, Estreñimiento 2,1%. Trastornos metabólicos: aumento de ALT 1,6%, aumento de CPK 1,4%, aumento de AST 0,5%. Respiratorio: Rinitis 1,1%. Otras: mialgia, rhabdomiolisis, pancreatitis, espasmo muscular, insuficiencia renal aguda, hepatitis, cirrosis, anemia, dolor de cabeza, artralgia, disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, glóbulos blancos disminuye y astenia. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación de causalidad.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión evaluación farmacológica del producto de la referencia en las concentraciones de 45 mg y 135 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar el producto de la referencia en las dos concentraciones propuestas:

Composición:

Cada cápsula contiene microtabletas entéricas de fenofibrato de colina equivalentes a 45 mg de ácido fenofíbrico.

Cada cápsula contiene microtabletas entéricas de fenofibrato de colina equivalentes a 135 mg de ácido fenofíbrico.

Forma farmacéutica: Cápsulas de gelatina dura, con microtabletas entéricas.

Indicaciones:

Hipertrigliceridemia: Como tratamiento adyuvante a la dieta para el tratamiento de la hipertrigliceridemia grave (≥ 500 mg/dL). Pacientes con niveles muy elevados de triglicéridos en suero $> 2,000$ mg/dL y que tienen un alto riesgo de desarrollar pancreatitis.

Hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta: Tratamiento adyuvante a la dieta para reducir niveles elevados de colesterol de baja densidad (LDL-C), colesterol total (C-total), triglicéridos (TG), y apolipoproteína B (Apo B), y para aumentar los niveles de colesterol de alta densidad (HDL-C) en pacientes con hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta.

Contraindicaciones:

Pacientes con:

- **Insuficiencia renal grave, incluidos aquellos pacientes en diálisis.**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Enfermedad hepática activa, incluyendo los pacientes con cirrosis biliar primaria y anomalías persistentes e inexplicables de la función hepática.
- Enfermedad preexistente de la vesícula.
- Hipersensibilidad al ácido fenofibrato o su profármaco, el fenofibrato.
- Madres lactantes.

Precauciones y advertencias: Músculo esquelético: Los fibratos aumentan el riesgo de miopatía y han sido asociados con rhabdomiolisis. El riesgo de toxicidad muscular grave parece estar aumentado en pacientes ancianos, diabéticos, nefróticos o hipotiroideos. Los datos de estudios observacionales sugieren que el riesgo de rhabdomiolisis aumenta cuando los fibratos, gemfibrozil en particular, se coadministran con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (estatinas). La combinación debe evaluarse basados en el riesgo/beneficio de esta combinación de fármacos.

La miopatía debe considerarse en cualquier paciente con mialgias difusas, sensibilidad o debilidad muscular y/o elevaciones marcadas de los niveles de creatin fosfoquinasa (CPK). Los pacientes deben ser advertidos de informar puntualmente sobre dolor muscular inexplicable, sensibilidad o debilidad, especialmente si están acompañados por malestar o fiebre. Los niveles de CPK deben ser evaluados en pacientes que informaron estos síntomas, e interrumpirse la terapia.

Función hepática: El fenofibrato administrado en un rango de dosis equivalente a 135 mg de ácido fenofibrato, se ha asociado con aumentos en las transaminasas séricas [AST (SGOT) o ALT (SGPT)]. En un análisis combinado de 10 estudios controlados con placebo, el aumento > a 3 veces el límite superior normal de ALT se produjo en el 5,3% de los pacientes tratados con fenofibrato, frente al 1,1% de los pacientes tratados con placebo. Las determinaciones de las transaminasas posteriores a la interrupción del tratamiento o durante el tratamiento continuo, generalmente retornaron a los límites normales. El aumento de las transaminasas con el tratamiento de fenofibrato, parece estar relacionadas con la dosis. La terapia deberá suspenderse si persisten niveles de enzimas superiores a tres veces el límite normal. Daño hepatocelular, hepatitis crónica activa y colestásica han sido asociadas al tratamiento con fenofibrato y se han reportado después de la exposición de varios años. En raros casos, la cirrosis se ha reportado en asociación con hepatitis crónica activa.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Creatinina sérica: Se ha informado elevaciones en la creatinina sérica en pacientes que recibieron fenofibrato. Estas elevaciones tienden a volver a la normalidad una vez se interrumpe el tratamiento de fenofibrato. La importancia clínica de estas observaciones se desconoce. El monitoreo renal debe ser considerado en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes con riesgo de insuficiencia renal, tales como los ancianos y pacientes con diabetes.

Colelitiasis: Tanto el ácido fenofíbrico, como el fenofibrato, el clofibrato y el gemfibrozil, puede aumentar la excreción de colesterol en la bilis y producir colelitiasis. De ser así, se deben solicitar estudios de la vesícula biliar. Si se comprueba el ácido fenofíbrico debe interrumpirse.

Anticoagulantes cumarínicos: Se debe tener precaución cuando se administran anticoagulantes cumarínicos concomitantemente con el ácido fenofíbrico ya que se pueden potenciar los efectos anticoagulantes de estos agentes, resultando en una prolongación del INR. Para evitar las complicaciones hemorrágicas, se deberá monitorar frecuente el INR y ajustar la dosis del anticoagulante.

Pancreatitis: Se ha reportado pancreatitis en pacientes tratados con fenofibrato. Este hecho puede representar un fallo terapéutico en pacientes con hipertrigliceridemia grave, un efecto directo del fármaco, o un fenómeno secundario mediado a través de cálculos biliares o formación de sedimentos con obstrucción del conducto biliar común.

Cambios hematológicos: Se han observado disminución leve a moderada de la hemoglobina, hematocrito y glóbulos blancos en pacientes en tratamiento con fenofibrato. Sin embargo, estos niveles se estabilizan durante la administración prolongada. Igualmente se ha reportado trombocitopenia y agranulocitosis en individuos tratados con fenofibrato. Se recomienda entonces el monitoreo periódico del recuento de glóbulos rojos y leucocitos durante los primeros 12 meses de tratamiento.

Reacciones de hipersensibilidad: Las reacciones agudas como erupciones cutáneas graves tipo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica requieren hospitalización y tratamiento con esteroides.

Dosificación y Grupo Etario: Como en todo tratamiento para las dislipidemias, los pacientes deben ser tratados con medidas no farmacológicas que incluyen una dieta apropiada reductora de lípidos,

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

complementada con ejercicio, pérdida de peso en pacientes obesos, y control de problemas médicos concomitantes tales como diabetes mellitus e hipotiroidismo que contribuyen a las alteraciones lipídicas. Estas medidas se deben seguir durante el tratamiento con éste fármaco. A criterio médico se deben retirar los medicamentos conocidos inductores de hipertrigliceridemia (betabloqueantes, tiazidas, estrógenos).

Se recomienda la determinación periódica del perfil lipídico durante el tratamiento inicial con el fin de establecer la dosis eficaz más baja de ácido fenofíbrico. La terapia debe ser suspendida en los pacientes que no tienen una respuesta adecuada después de dos meses de tratamiento con la dosis máxima recomendada de 135 mg por día. Se debería considerar la posibilidad de reducir la dosis del ácido fenofíbrico si los niveles de lípidos están muy por debajo del rango objetivo.

Normolip NF se puede administrar independientemente de las comidas.

Hipertrigliceridemia: La dosis inicial es de 45 a 135 mg por día. La dosis debe individualizarse según el perfil lipídico y respuesta del paciente. Debe ajustarse, si es necesario, haciendo determinaciones del perfil lipídico con 4 u 8 semanas de intervalo. La dosis máxima es 135 mg una vez al día.

Hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta: La dosis es 135 mg/día. Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada se debe iniciar con una dosis de 45 mg una vez al día, y sólo aumentar después de la evaluación de los efectos sobre la función renal y los niveles de lípidos en esa dosis. No prescribir en pacientes con insuficiencia renal grave.

Pacientes geriátricos: Debería ajustarse la dosis basados en la función renal.

Vía de administración: Oral.

Interacciones: El ácido fenofíbrico coadministrado con anticoagulantes cumarínicos, puede potenciar el efecto anticoagulante de estos agentes resultando en una prolongación del INR. Se recomiendan el monitoreo frecuente del INR y el ajuste de la dosis del anticoagulante oral hasta que el INR se ha estabilizado. Resinas secuestrantes de ácidos biliares pueden unirse con otros fármacos administrados simultáneamente, los pacientes deben tomar las cápsulas de ácido fenofíbrico por lo menos 1 hora antes o 4 a 6 horas después de tomar este medicamento. Los

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

inmunosupresores tales como ciclosporina y el tacrolimus puede producir nefrotoxicidad con el descenso del aclaramiento de creatinina y aumentos de creatinina sérica, por la anterior razón y entendiendo que la excreción renal es la vía principal de eliminación de los fibratos, incluyendo el ácido fenofibrato, existe el riesgo de que una interacción.

Uso en poblaciones específicas:

Embarazo: El ácido fenofibrato es Categoría C: La seguridad en mujeres embarazadas no ha sido establecida. No hay estudios adecuados y bien controlados de ácido fenofibrato en mujeres embarazadas. Las Cápsulas de ácido se utilizarán durante el embarazo sólo si el beneficio justifica el riesgo potencial para el feto.

Pediatría: La seguridad y eficacia del ácido fenofibrato en pacientes pediátricos no han sido establecidas.

Uso en geriatría: El ácido fenofibrato se elimina principalmente por vía renal como ácido fenofibrato y glucuronido de ácido fenofibrato, y el riesgo de reacciones adversas a este fármaco puede ser mayor en pacientes con función renal deteriorada. La exposición al ácido fenofibrato no está influenciada por la edad. Dado que los pacientes de edad avanzada tienen una mayor incidencia de insuficiencia renal, la dosis para los ancianos debe hacerse sobre la base de la función renal. Los pacientes ancianos con función renal normal no requieren ninguna modificación de dosis.

Insuficiencia renal: El ácido fenofibrato se debe evitar en pacientes que tienen insuficiencia renal grave. La reducción de la dosis es necesaria en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: El uso de ácido fenofibrato no ha sido evaluada en pacientes con insuficiencia hepática.

Sobredosis: No existe un tratamiento específico para la sobredosis de ácido fenofibrato. Se indican cuidados generales de soporte del paciente, incluyendo el monitoreo de los signos vitales y la observación del estado clínico. Si está indicado, la eliminación del fármaco no absorbido debe lograrse mediante emesis o lavado gástrico; precauciones habituales deben ser observados para mantener la vía aérea. Puesto que el ácido fenofibrato es altamente unido a proteínas plasmáticas, la hemodiálisis no debe ser considerada.

Efectos Adversos: Las reacciones adversas notificadas en los pacientes tratados con fenofibrato durante los estudios doble ciego controlados

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

con placebo, han llevado a la interrupción del tratamiento en el 5% de los pacientes tratados con fenofibrato y en el 3% de los tratados con placebo. Los aumentos en las pruebas hepáticas fueron los eventos más frecuentes, provocando la interrupción en el 1,6% de los pacientes en ensayos doble ciego.

Las reacciones adversas notificadas en un 2% o más de los pacientes tratados han sido: Dolor abdominal 4,6%, dolor de espalda 2,5% cefalea 3,2%. Digestivo: Pruebas de función hepática anormal 7,5%, Náuseas 2,3%, Estreñimiento 2,1%. Trastornos metabólicos: aumento de ALT 1,6%, aumento de CPK 1,4%, aumento de AST 0,5%. Respiratorio: Rinitis 1,1%. Otras: mialgia, rabdomiolisis, pancreatitis, espasmo muscular, insuficiencia renal aguda, hepatitis, cirrosis, anemia, dolor de cabeza, artralgia, disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, glóbulos blancos disminuye y astenia. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación de causalidad.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 8.2.4.0.N10.

Los reportes e informes de farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales - Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.6.6. SINERGIX SOLUCIÓN

Expediente : 20049421
Radicado : 2012069507 / 2012145640
Fecha : 2012/12/07
Interesado : Rimsa Colombia S.A.S.

Composición: Cada mL de solución contiene 50 mg de tramadol clorhidrato + 25 mg de ketorolaco trometamina.

Forma farmacéutica: Solución oral.

Indicaciones: Alternativo del dolor moderado a severo.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a sus excipientes.
- Broncoespasmos, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.
- Reacciones alérgicas a ácido acetilsalicílico o AINES.
- Disfunción hepática severa.
- Intoxicación con alcohol, somníferos y psicotrópicos.
- Pacientes con estado convulsivos.
- Hipovolemia o deshidratación.

Uso Pediátrico: No se recomienda su uso en niños menores de 1 año de edad. En pacientes con deterioro renal significativo, se debe administrar bajo estrecha vigilancia médica.

Precauciones y advertencias: Debe tenerse precaución cuando se administre concomitantemente con medicamentos tricíclicos, serotoninérgicos, anticonvulsivos o con antecedentes de dependencia o adicción a opioides. Puede provocar somnolencia por lo que debe tenerse cuidado en persona que manejan automóviles o equipos de trabajo.

- Tercer trimestre de embarazo y lactancia.
- Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 mL / min).
- Insuficiencia hepática moderada.
- Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas.
- No se recomienda el uso de ácido acetilsalicílico o en forma concomitante en niños con enfermedades virales agudas.

Dosificación y Grupo Etario:

Vía de administración: Oral.

Cada mL equivale a 40 gotas. Cada mL equivale a 50 mg de Tramadol Clorhidrato y 25mg de Ketorolaco trometamina.

Cada gota equivale a 1.25 mg de Tramadol Clorhidrato

Cada gota equivale a 0.62 mg de Ketorolaco Trometamina

En niños el rango de dosis es:

Tramadol Clorhidrato 0.50 mg – 1 mg/kg/dosis.

Ketorolaco trometamina 0.25 mg – 0.50 mg/kg/dosis

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Edad	Peso corporal	Número de gotas
1 año	10 Kg	4
3 años	15 Kg	6
6 años	20 Kg	8
9 años	30 Kg	11
12 años	45 Kg	16

Condición de Venta: Con fórmula médica.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Acta No. 47 de 2012, numeral 3.1.5.4 con el fin de continuar con la aprobación de la concentración de Tramadol Clorhidrato 50 mg + Ketorolaco trometamina 25 mg para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado no ajustó la indicación a lo solicitado:

“Alternativo del dolor agudo de moderado a severo”,

Por lo tanto no se considera procedente aprobar la concentración de Tramadol Clorhidrato 50 mg + Ketorolaco trometamina 25 mg para el producto de la referencia.

3.1.6.7. DECAPEPTYL

Expediente : 20055754
Radicado : 2012136155
Fecha : 2012/11/19
Interesado : Industrial Farmacéutica Unión de Vértices de Tecnofarma S.A.

Composición: Cada vial contiene 22,5 mg de triptorelina pamoato.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado en microgranulos de liberación controlada para reconstituir a suspensión inyectable

Indicaciones: Tratamiento del cáncer de próstata en cualquier estadio de evolución, con o sin metástasis, tratamiento de la pubertad precoz de origen central.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Contraindicaciones: Está contraindicado en personas con hipersensibilidad conocida a Triptorelina o algún otro componente del producto, obstrucción uretral y metástasis espinal.

Precauciones y advertencias: En la mujer debe asegurarse de que no esté en embarazo antes de iniciar el tratamiento. En infertilidad femenina la inducción de la ovulación asociada a gonadotropinas se debe monitorizar intensivamente, ya que la respuesta varía de una a otra incluso en la misma paciente en ciclos diferentes. En endometriosis y fibromas uterinos se debe vigilar el estradiol plasmático (no menor de 50 pg/ml). No deben aparecer metrorragias excepto durante el primer mes. En caso de tratamientos prolongados se recomienda la monitorización de la masa ósea.

Dosificación y Grupo Etario: Hombres Adultos – Mujeres.

Vía de administración: Intramuscular.

Interacciones: No se debe administrar con medicamentos hiperprolactinémicos, pues disminuye la tasa de receptores hipofisarios de LHRH.

Efectos adversos: En cáncer de próstata se han descrito algunos casos de acentuación transitoria de los síntomas clínicos (principalmente de los dolores óseos. A lo largo del tratamiento se han descrito sofocaciones, dolor en el sitio de la inyección, impotencia y disminución de la libido. Rara vez ginecomastia. En endometriosis y fibromas se han descrito casos de sofocaciones y sequedad vaginal. El uso prolongado (mayor de 6 meses) provoca la pérdida de masa ósea, un factor de riesgo para la osteoporosis. Durante el tratamiento de la infertilidad se produce rara vez astenia y sofocaciones. La asociación con gonadotropinas puede inducir una hiperestimulación ovárica con dolor abdominal y/o pélvico.

Condición de Venta: Venta bajo fórmula médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluación farmacológica e inclusión en normas farmacológicas de la nueva concentración de 22.5 mg para el producto de la referencia.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar el producto de la referencia:

Composición: Cada vial contiene triptorelina pamoato equivalente a triptorelina 22,5 mg.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado en microgranulos de liberación controlada para reconstituir a suspensión inyectable.

Indicaciones: Tratamiento del cáncer de próstata en cualquier estadio de evolución, con o sin metástasis, tratamiento de la pubertad precoz de origen central.

Contraindicaciones: Está contraindicado en personas con hipersensibilidad conocida a Triptorelina o algún otro componente del producto, obstrucción uretral y metástasis espinal.

Dosificación y Grupo Etario: Hombres Adultos – Mujeres.

Vía de administración: Intramuscular.

Interacciones: No se debe administrar con medicamentos hiperprolactinémicos, pues disminuye la tasa de receptores hipofisarios de LHRH.

Efectos adversos: En cáncer de próstata se han descrito algunos casos de acentuación transitoria de los síntomas clínicos (principalmente de los dolores óseos. A lo largo del tratamiento se han descrito sofocaciones, dolor en el sitio de la inyección, impotencia y disminución de la libido. Rara vez ginecomastia. En endometriosis y fibromas se han descrito casos de sofocaciones y sequedad vaginal. El uso prolongado (mayor de 6 meses) provoca la pérdida de masa ósea, un factor de riesgo para la osteoporosis. Durante el tratamiento de la infertilidad se produce rara vez astenia y sofocaciones. La asociación con gonadotropinas puede inducir una hiperestimulación ovárica con dolor abdominal y/o pélvico.

Condición de Venta: Venta bajo fórmula médica

Normas Farmacológicas: 6.0.0.0.N10 y 9.2.3.0.N10

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

En precauciones y advertencias debe retirar lo relativo a otras indicaciones no aprobadas para esta concentración (uso en mujeres).

Los reportes e informes de farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales - Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.6.8. CLORHEXIDINA GLUCONATO 0.2 % + BENZOCAÍNA 2% SOLUCIÓN ENJUAGUE BUCOFARÍNGEO

Expediente : 20055232
Radicado : 2012129796
Fecha : 2012/11/01
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición: Cada 100 mL contienen clorhexidina gluconato equivalente a clorhexidina 0.2.g + benzocaina 2.g.

Forma farmacéutica: Solución bucofaríngea.

Indicaciones: Antiséptico y Anestésico de uso tópico bucofaríngeo, indicado para la limpieza y desinfección de la cavidad bucal y la orofaringe. Alivio temporal del dolor provocado por úlceras bucales, llagas. Aftas y de irritaciones o lastimaduras menores en boca o encías. Analgésico, astringente, desinfectante.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los anestésicos tópicos o a alguno de los componentes.
- Contiene Benzocaina y puede causar metahemoglobinemia. Consulte a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes signos y síntomas durante las primeras dos horas después de la administración del medicamento: piel, uñas y labios pálidos, grises o azulados, dolor de cabeza, mareo, dificultad para respirar, náuseas, fatiga, y frecuencia cardíaca rápida. Pacientes con asma, bronquitis o enfisema, enfermedades cardíacas y fumadores tienen un mayor riesgo de complicaciones relacionadas con Metahemoglobinemia. Contraindicado en pacientes con antecedente de metahemoglobinemia por Benzocaína.
- En raras ocasiones se presentan reacciones de hipersensibilidad.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- No emplear el producto por un tiempo mayor de 7 días, salvo prescripción médica. Si las heridas bucales no presentan mejoría en 7 días, si la irritación, dolor o enrojecimiento persisten y empeoran o si se desarrolla hinchazón, erupción o fiebre se debe consultar de inmediato al médico u odontólogo.

Precauciones y advertencias: No emplear el producto por un tiempo mayor de 7 días, salvo prescripción médica. Si las heridas bucales no presentan mejoría en 7 días, si la irritación, dolor o enrojecimiento persisten y empeoran o si se desarrolla hinchazón, erupción o fiebre se debe consultar de inmediato al médico u odontólogo. Evitar la administración simultánea con otros ingredientes antisépticos bucofaríngeos. Si usted es deportista tenga en cuenta que este medicamento contiene un componente (Benzocaina) que puede dar resultado analítico positivo para el control de dopaje.

Dosificación y Grupo Etario:

- Realizar enjuague bucal y/o gargarismos 3 a 4 veces al día.
- Niños mayores de 12 años y Adultos.

Vía de administración: Bucofaríngeo.

Interacciones: La clorhexidina es neutralizada por aditivos de pasta de dientes comunes, tales como lauril sulfato sódico (SLS) y monofluorofosfato de sodio (MFP).

Efectos adversos: Ocasionalmente pueden aparecer reacciones irritativas cutáneas a preparados de Clorhexidina. Se han descrito reacciones alérgicas generalizadas a la Clorhexidina y a la Benzocaína. Ocasionalmente pueden darse alteraciones en el sentido del gusto y en la coloración de dientes y empastes.

Si se observan éstas o cualquier otra reacción adversa no descrita anteriormente, consulte a su médico o farmacéutico.

Condición de Venta: Medicamento de Venta sin Fórmula Médica.

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inclusión en normas Farmacológicas.
- Indicaciones, Contraindicaciones y Advertencias.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Condición de venta y Dosificación.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos recomienda aceptar la nueva concentración y asociación:

Composición: Cada 100 mL contienen clorhexidina gluconato equivalente a clorhexidina 0.2.g + benzocaina 2.g.

Forma farmacéutica: Solución bucofaríngea.

Indicaciones: Antiséptico y Anestésico de uso tópico bucofaríngeo.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los anestésicos tópicos o a alguno de los componentes.
- Contiene Benzocaina y puede causar metahemoglobinemia. Consulte a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes signos y síntomas durante las primeras dos horas después de la administración del medicamento: piel, uñas y labios pálidos, grises o azulados, dolor de cabeza, mareo, dificultad para respirar, náuseas, fatiga, y frecuencia cardíaca rápida. Pacientes con asma, bronquitis o enfisema, enfermedades cardíacas y fumadores tienen un mayor riesgo de complicaciones relacionadas con Metahemoglobinemia. Contraindicado en pacientes con antecedente de metahemoglobinemia por Benzocaína.
- En raras ocasiones se presentan reacciones de hipersensibilidad.
- No emplear el producto por un tiempo mayor de 7 días, salvo prescripción médica. Si las heridas bucales no presentan mejoría en 7 días, si la irritación, dolor o enrojecimiento persisten y empeoran o si se desarrolla hinchazón, erupción o fiebre se debe consultar de inmediato al médico u odontólogo.

Precauciones y advertencias: No emplear el producto por un tiempo mayor de 7 días, salvo prescripción médica. Si las heridas bucales no presentan mejoría en 7 días, si la irritación, dolor o enrojecimiento persisten y empeoran o si se desarrolla hinchazón, erupción o fiebre se debe consultar de inmediato al médico u odontólogo. Evitar la administración simultánea con otros ingredientes antisépticos bucofaríngeos. Si usted es deportista tenga en cuenta que este

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

medicamento contiene un componente (Benzocaina) que puede dar resultado analítico positivo para el control de dopaje.

Dosificación y Grupo Etario:

- Realizar enjuague bucal y/o gargarismos 3 a 4 veces al día.
- Niños mayores de 12 años y Adultos.

Norma Farmacológica 13.1.6.0.N10.

Condición de Venta: Venta sin fórmula médica.

Los reportes e informes de farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales - Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

Siendo las 17:00 horas del 06 de febrero de 2013, se da por terminada la sesión ordinaria presencial y se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

OLGA CLEMENCIA BURITICÁ A.
Miembro SEMPB Comisión Revisora

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MARIO FRANCISCO GUERRERO PABÓN
Miembro SEMPB Comisión Revisora

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

CAMILO ARTURO RAMIREZ JIMENEZ
Secretario Ejecutivo SEMPB

Revisó: CARLOS AUGUSTO SÁNCHEZ ESTUPIÑAN
Director de Medicamentos y Productos Biológicos
Secretario Técnico SEMPB Comisión Revisora

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA