

COMISIÓN REVISORA
SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS
ACTA No. 08 DE 2018
SESIÓN ORDINARIA
15 DE MARZO DE 2018

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS
 - 3.1.5 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA FORMA FARMACÉUTICA
 - 3.1.6 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA CONCENTRACIÓN
 - 3.1.7 ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA
 - 3.1.8 PROTOCOLO DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Jorge Eliecer Olarte Caro
Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Jose Gilberto Orozco Díaz
Francisco Javier Sierra Esteban

Secretaria de la Sala Especializada de Medicamentos

Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

No aplica

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.5 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.6 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.7 ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

3.1.8 PROTOCOLO DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

3. TEMAS A TRATAR

3.1.5 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1. METADONA CLORHIDRATO SOLUCIÓN ORAL AL 1%

Expediente : 20138657
Radicado : 2017186168
Fecha : 19/12/2017
Interesado : Fondo Nacional de Estupefacentes

Composición: Cada mL de solución oral contiene 1mg de Clorhidrato de metadona

Forma farmacéutica: Solución Oral

Indicaciones: Para el tratamiento de desintoxicación de la adicción a los opiáceos (heroína u otros fármacos similares a la morfina).

Contraindicaciones:

Pacientes depresión respiratoria significativa o asma bronquial severa o aguda en un ambiente no monitoreado o en ausencia de equipo de resucitación o sospecha o conocimiento de íleo parálítico o hipersensibilidad (por ejemplo anafilaxis) a la metadona o a cualquier otro ingrediente

Precauciones y advertencias:

La preparación no debe inyectarse. Depresión respiratoria potencialmente fatal. La depresión respiratoria es el riesgo principal de la metadona. La depresión respiratoria, si no se reconoce y trata inmediatamente, puede llevar a paro respiratorio y muerte. La depresión respiratoria a partir de opioides se manifiesta por un impulso reducido de respirar y una tasa disminuida de respiración, asociada frecuentemente con un patrón de respiración "de suspiros" (respiraciones profundas separadas por pausas anormalmente largas). La retención de dióxido de carbono (co₂) a partir de depresión respiratoria inducida por opioides puede exacerbar el efecto sedante de los opioides. El manejo de la depresión respiratoria puede incluir observación cercana, medidas de apoyo y uso de antagonistas opioides dependiendo del estatus clínico del paciente. Aunque la depresión respiratoria grave, potencialmente fatal o fatal puede ocurrir en cualquier momento durante el uso de metadona, el riesgo es mayor durante el inicio de la terapia o después de un incremento en la dosis. El efecto depresor respiratorio pico de la metadona ocurre más tarde, y persiste por más tiempo que el efecto farmacológico pico, especialmente durante el periodo de dosificación inicial. Monitoree los pacientes de forma cercana en busca de depresión respiratoria al iniciar la terapia con metadona y después de los incrementos de dosis. Instruya a los pacientes en contra del uso por parte de individuos diferentes al paciente para el cual se prescribió la metadona y a mantener la metadona fuera del alcance de los niños, ya que el uso inapropiado puede resultar en depresión respiratoria fatal. Para reducir el riesgo de depresión respiratoria, es esencial dosificar y titular al paciente de forma apropiada. Sobreestimar la dosis de metadona, al convertir pacientes de otro producto opioide, puede resultar en una sobredosis fatal con la primera dosis. La depresión respiratoria también ha sido reportada con el uso de metadona cuando se usa según lo recomendado y no se usa incorrectamente ni se abusa de ella. Para reducir adicionalmente el riesgo de depresión respiratoria, considere lo siguiente: Los pacientes tolerantes a otros opioides pueden ser tolerantes a la

metadona, de forma incompleta. La tolerancia cruzada incompleta es de particular preocupación para pacientes tolerantes a otros agonistas opioides, haciendo de esta forma compleja la determinación de la dosificación durante el cambio de tratamiento opioide. Se han reportado muertes durante el cambio de tratamiento crónico, de alta dosis con otros agonistas opioides. O la dosificación y la titulación apropiadas son esenciales y la metadona debería ser prescrita solamente por profesionales del cuidado de la salud que tengan conocimiento de la farmacocinética y farmacodinamia prolongación del intervalo QT y arritmia grave (torsades de pointes) han sido observados durante el tratamiento con metadona. Estos casos parecen asociarse más comúnmente con, pero no se limitan a, tratamiento con dosis más altas (> 200 mg/día). La mayoría de los casos involucran pacientes siendo tratados por dolor con grandes dosis diarias múltiples de metadona, aunque se han reportado casos en pacientes que reciben dosis comúnmente utilizadas para tratamiento de mantenimiento de adicción a opioides. En la mayoría de los pacientes en las dosis más bajas usualmente utilizadas para mantenimiento, medicación concomitante y/o condiciones clínicas tales como hipopotasemia se observaron como factores contribuyentes. Sin embargo, la evidencia sugiere fuertemente que la metadona presenta el potencial de efectos de conducción cardiaca adversos en algunos pacientes. Los efectos de la metadona sobre el intervalo QT se han confirmado en estudios de laboratorio in vivo, y la metadona ha mostrado inhibir los canales de potasio cardiacos en estudios in vitro. Monitoree, de forma cercana, a los pacientes con factores de riesgo para desarrollo de intervalo QT prolongado (por ejemplo hipertrofia cardiaca, uso concomitante de diuréticos, hipopotasemia, hipomagnesemia), una historia de anormalidades de conducción cardiaca, y aquellos que toman medicación que afecte la conducción cardiaca. La prolongación del intervalo QT también ha sido reportada en pacientes sin historia cardiaca previa quienes han recibido altas dosis de metadona. Evalúe los pacientes que desarrollan prolongación del intervalo QT mientras que están en tratamiento con metadona en busca de presencia de factores de riesgo modificables, tales como medicación concomitante con efectos cardiacos, medicamentos que podrían causar anormalidades de electrolitos, y medicamentos que podrían actuar como inhibidores del metabolismo de la metadona. Solamente inicie la terapia con metadona en pacientes a quienes el beneficio anticipado sobrepasa el riesgo de prolongación del intervalo QT y desarrollo de disritmias que han sido reportadas con altas dosis de metadona. El uso de metadona en pacientes ya conocidos por presentar un intervalo QT prolongado no se ha estudiado sistemáticamente.

Abuso potencial la metadona

La metadona, un agonista opiode y una sustancia controlada sometida a fiscalización por el fondo nacional de estupefacientes (FNE). La metadona puede ser sujeta a abuso de una manera similar a otros agonistas opioides, de forma legal o ilícita. Los agonistas de opioides son buscados por quienes abusan de drogas y personas con trastornos de adicción, y están sujetas a desviación criminal. Entre en contacto con el fondo nacional de estupefacientes (fne) como unidad fiscalizadora de sustancias controladas locales en busca de información sobre cómo evitar y detectar el abuso o desviación de este producto.

La depresión respiratoria es más probable que ocurra en pacientes ancianos, caquéticos o debilitados ya que éstos pueden presentar farmacocinética alterada debido a almacenamiento deficiente de grasa, pérdida muscular o depuración alterada en comparación con pacientes más jóvenes, más saludables. Por lo tanto, monitoree tales pacientes de forma cercana, particularmente al iniciar y titular con la solución de metadona y cuando esta se administre de manera concomitante con otros medicamentos que depriman la respiración.

Monitoree los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica significativa o COR PULMONALE, y pacientes que presenten una reserva respiratoria sustancialmente disminuida, hipoxia, hipercapnia o depresión respiratoria preexistente, particularmente cuando se inicie la terapia y se titulen con la solución de clorhidrato de metadona, ya que en estos pacientes, incluso dosis terapéuticas usuales de metadona pueden disminuir el control respiratorio hasta el punto de apnea. Interacciones con depresores del sistema nervioso central y drogas ilícitas la hipotensión, sedación profunda, coma o depresión respiratoria pueden resultar si se utiliza metadona de manera simultánea con otros depresores del SNC (por ejemplo, sedantes, ansiolíticos, hipnóticos, neurolépticos, otros opioides).

Al considerar el uso de la solución de metadona en un paciente que toma un depresor del SNC, valore la duración del uso del depresor del SNC y la respuesta del paciente, incluyendo el grado de tolerancia que ha desarrollado a la depresión del SNC. Adicionalmente, investigue acerca del uso, por parte del paciente, de alcohol o drogas ilícitas que causen depresión del SNC. Si la terapia con metadona debe iniciarse en un paciente que toma un depresor del SNC, inicie con una dosis de metadona más baja de lo usual y monitoree los pacientes en busca de signos de sedación y depresión respiratoria, y considere utilizar una dosis más baja del depresor del SNC concomitante. Las muertes asociadas con uso ilícito de metadona frecuentemente involucran abuso concomitante de benzodiacepina. Efecto hipotensor la metadona puede causar hipotensión severa que incluye hipotensión ortostática y síncope en pacientes ambulatorios. Existe un riesgo

incrementado en pacientes cuya capacidad de mantener la presión sanguínea normal está comprometida por un volumen sanguíneo reducido o administración concomitante de ciertos medicamentos depresores del SNC (por ejemplo, fenotiazinas o anestésicos generales). Monitoree estos pacientes en busca de señales de hipotensión después de iniciar o titular la dosis de la solución de metadona. Uso en pacientes con lesión o trauma craneoencefálico o presión intracraneal aumentada monitoree los pacientes que toman la solución de metadona quienes podrían ser susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de co₂ (por ejemplo, aquellos con evidencia de presión intracraneal aumentada o tumores cerebrales) en busca de signos de sedación y depresión respiratoria, particularmente cuando inician la terapia con metadona. La metadona puede reducir el control respiratorio, y la resultante retención de co₂ puede incrementar adicionalmente la presión intracraneal. Los opioides pueden también enmascarar el curso clínico en un paciente con una herida en la cabeza. Evite el uso de metadona en pacientes con conciencia impedida o coma.

La metadona se contraíndica en pacientes con íleo paralítico. Evite el uso en pacientes con otra obstrucción gastrointestinal. La metadona puede causar espasmo del esfínter de ODDI. Monitoree los pacientes con enfermedad del tracto biliar, que incluye pancreatitis aguda, en busca de síntomas de empeoramiento. Los opioides pueden causar incrementos en amilasa sérica. Uso en pacientes con trastornos convulsivos o convulsiones la metadona puede agravar las convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos, y puede inducir o agravar ataques en algunos entornos clínicos. Monitoree los pacientes con una historia de trastornos convulsivos en busca de control empeorado de las convulsiones durante la terapia con clorhidrato de Metadona.

Evitar la abstinencia. Evite el uso de analgésicos agonistas parciales o mixtos agonista / antagonista (es decir, Buprenorfina, Pentazocina, Nalbufina, y Butorfanol) en pacientes quienes hayan recibido o estén recibiendo un curso de terapia con un analgésico agonista completamente opioide, incluyendo metadona. En estos pacientes, los analgésicos mixtos agonista / antagonista o agonista parcial pueden precipitar síntomas de abstinencia. Al suspender la solución, disminuya gradualmente la dosis. No suspenda abruptamente.

La metadona puede impedir las capacidades mentales o físicas necesarias para realizar actividades potencialmente peligrosas tales como conducir un carro u operar maquinaria. Advierta a los pacientes para que no conduzcan u operen maquinaria peligrosa a menos que sean tolerantes a los efectos de la metadona y conozcan cómo reaccionarán a la medicación.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas se clasifican según sistema del organismo y frecuencia. La siguiente convención ha sido utilizada para la clasificación de las reacciones adversas:

Muy frecuentes ($>1/10$),
Frecuentes ($>1/100$, $<1/10$),
Poco frecuentes ($>1/1.000$, $<1/100$),
Raras ($>1/10.000$, $<1/1.000$),
Muy raras ($<1/10.000$, incluyendo casos aislados).

Trastornos cardiacos:

Frecuentes: Bradicardia, palpitaciones.

Raras: Parada cardiaca. También puede aparecer torsade de pointes a dosis altas.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Raras: Hemorragia

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: Euforia, disforia, debilidad, cefalea, sedación, insomnio, agitación, desorientación, sensación de cabeza vacía, alteraciones visuales, mareos.

Trastornos oculares:

Frecuentes: Miosis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: Depresión respiratoria.

Raras: Parada respiratoria.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: Náuseas, vómitos, estreñimiento, xerostomía, anorexia.

Trastornos renales y urinarios:

Frecuentes: Retención urinaria y dificultad para orinar, efecto antidiurético.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: Sudoración excesiva, picor, urticaria, otras reacciones cutáneas, edema.

Raras: Urticaria hemorrágica.

Trastornos endocrinos:

Raras: La administración prolongada puede producir niveles elevados de prolactina.

Trastornos vasculares:

Frecuentes: Rubefacción.

Poco frecuentes: Desvanecimientos, hipotensión ortostática y síncope.

Raras: Choque.

Trastornos hepato biliares:

Frecuentes: Espasmos de las vías biliares.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Frecuentes: Reducción de la libido o impotencia sexual

Interacciones:

Interacciones con medicamentos serotoninérgicos - síndrome serotoninérgico existen reportes poscomercialización poco frecuentes de síndrome serotoninérgico con el uso de metadona y medicamentos con actividad serotoninérgica. Si el tratamiento concomitante de metadona y medicamentos con actividad serotoninérgica está clínicamente justificado, se recomienda la observación cuidadosa del paciente, especialmente al inicio del tratamiento y en los incrementos de dosis

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

Metadona se administra por vía oral. Se puede ingerir directamente, sin dilución con otro líquido.

Se recomiendan las dosis siguientes:

Adultos:

Tratamiento del síndrome de abstinencia a los narcóticos, tratamiento sustitutivo de mantenimiento de la dependencia a opiáceos.

La dosis se establecerá según el nivel de dependencia física del paciente.

Inicialmente, se administrará una dosis de 10-30 mg/día. En función de la respuesta clínica, la dosis podrá aumentarse hasta los 40-60 mg/día en el transcurso de 1 a 2 semanas, para evitar la aparición de síntomas de abstinencia o de intoxicación. La dosis de mantenimiento se sitúa en torno a los 60-100

mg/día, alcanzándose mediante incrementos sucesivos semanales de 10 mg/día. No es recomendable superar la dosis de 120 mg/día si no se dispone de la posibilidad de determinación de los niveles plasmáticos.

La dosis se administrará en 1 sola toma diaria.

La suspensión del tratamiento se llevará a cabo de manera gradual, mediante disminución paulatina de la dosis en cantidades de 5 a 10 mg.

Niños: La metadona no es apropiada para ser utilizado en niños.

Ancianos: Los ancianos y pacientes deteriorados pueden requerir dosis menores que las habituales.

Condición de venta: Control especial

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica.

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

Composición: Cada mL de solución oral contiene 1mg de Clorhidrato de metadona

Forma farmacéutica: Solución Oral

Indicaciones: Para el tratamiento de desintoxicación de la adicción a los opiáceos (heroína u otros fármacos similares a la morfina).

Contraindicaciones:

Pacientes depresión respiratoria significativa o asma bronquial severa o aguda en un ambiente no monitoreado o en ausencia de equipo de resucitación o sospecha o conocimiento de íleo paralítico o hipersensibilidad (por ejemplo anafilaxis) a la metadona o a cualquier otro ingrediente

Precauciones y advertencias:

La preparación no debe inyectarse. Depresión respiratoria potencialmente fatal. La depresión respiratoria es el riesgo principal de la metadona. La depresión respiratoria, si no se reconoce y trata inmediatamente, puede llevar a paro respiratorio y muerte. La depresión respiratoria a partir de opioides se manifiesta por un impulso reducido de respirar y una tasa disminuida de respiración, asociada frecuentemente con un patrón de respiración "de suspiros" (respiraciones profundas separadas por pausas anormalmente largas). La retención de dióxido de carbono (co2) a partir de depresión respiratoria inducida por opioides puede exacerbar el efecto sedante de los opioides. El manejo de la depresión respiratoria puede incluir observación cercana, medidas de apoyo y uso de antagonistas opioides dependiendo del estatus clínico del paciente. Aunque la depresión respiratoria grave, potencialmente fatal o fatal puede ocurrir en cualquier momento durante el uso de metadona, el riesgo es mayor durante el inicio de la terapia o después de un incremento en la dosis. El efecto depresor respiratorio pico de la metadona ocurre más tarde, y persiste por más tiempo que el efecto farmacológico pico, especialmente durante el periodo de dosificación inicial. Monitoree los pacientes de forma cercana en busca de depresión respiratoria al iniciar la terapia con metadona y después de los incrementos de dosis. Instruya a los pacientes en contra del uso por parte de individuos diferentes al paciente para el cual se prescribió la metadona y a mantener la metadona fuera del alcance de los niños, ya que el uso inapropiado puede resultar en depresión respiratoria fatal. Para reducir el riesgo de depresión respiratoria, es esencial dosificar y titular al paciente de forma apropiada. Sobreestimar la dosis de metadona, al convertir pacientes de otro producto opioide, puede resultar en una sobredosis fatal con la primera dosis. La depresión respiratoria también ha sido reportada con el uso de metadona cuando se usa según lo recomendado y no se usa incorrectamente ni se abusa de ella. Para reducir adicionalmente el riesgo de depresión respiratoria, considere lo siguiente: Los pacientes tolerantes a otros opioides pueden ser tolerantes a la metadona, de forma incompleta. La tolerancia cruzada incompleta es de particular preocupación para pacientes tolerantes a otros agonistas opioides, haciendo de esta forma compleja la determinación de la dosificación durante el cambio de tratamiento opioide. Se han reportado muertes durante el cambio de tratamiento crónico, de alta dosis con otros agonistas opioides. O la dosificación y la titulación apropiadas son esenciales y la metadona debería ser prescrita solamente por profesionales del cuidado de la salud que tengan conocimiento de la farmacocinética y farmacodinamia prolongación del intervalo QT y arritmia grave (torsades de pointes) han sido observados durante el tratamiento con

metadona. Estos casos parecen asociarse más comúnmente con, pero no se limitan a, tratamiento con dosis más altas (> 200 mg/día). La mayoría de los casos involucran pacientes siendo tratados por dolor con grandes dosis diarias múltiples de metadona, aunque se han reportado casos en pacientes que reciben dosis comúnmente utilizadas para tratamiento de mantenimiento de adicción a opioides. En la mayoría de los pacientes en las dosis más bajas usualmente utilizadas para mantenimiento, medicación concomitante y/o condiciones clínicas tales como hipopotasemia se observaron como factores contribuyentes. Sin embargo, la evidencia sugiere fuertemente que la metadona presenta el potencial de efectos de conducción cardiaca adversos en algunos pacientes. Los efectos de la metadona sobre el intervalo QT se han confirmado en estudios de laboratorio in vivo, y la metadona ha mostrado inhibir los canales de potasio cardiacos en estudios in vitro. Monitoree, de forma cercana, a los pacientes con factores de riesgo para desarrollo de intervalo QT prolongado (por ejemplo hipertrofia cardiaca, uso concomitante de diuréticos, hipopotasemia, hipomagnesemia), una historia de anormalidades de conducción cardiaca, y aquellos que toman medicación que afecte la conducción cardiaca. La prolongación del intervalo QT también ha sido reportada en pacientes sin historia cardiaca previa quienes han recibido altas dosis de metadona. Evalúe los pacientes que desarrollan prolongación del intervalo QT mientras que están en tratamiento con metadona en busca de presencia de factores de riesgo modificables, tales como medicación concomitante con efectos cardiacos, medicamentos que podrían causar anormalidades de electrolitos, y medicamentos que podrían actuar como inhibidores del metabolismo de la metadona. Solamente inicie la terapia con metadona en pacientes a quienes el beneficio anticipado sobrepasa el riesgo de prolongación del intervalo QT y desarrollo de disritmias que han sido reportadas con altas dosis de metadona. El uso de metadona en pacientes ya conocidos por presentar un intervalo QT prolongado no se ha estudiado sistemáticamente.

Abuso potencial la metadona

La metadona, un agonista opioide y una sustancia controlada sometida a fiscalización por el fondo nacional de estupefacientes (FNE). La metadona puede ser sujeta a abuso de una manera similar a otros agonistas opioides, de forma legal o ilícita. Los agonistas de opioides son buscados por quienes abusan de drogas y personas con trastornos de adicción, y están sujetas a desviación criminal. Entre en contacto con el fondo nacional de estupefacientes (fne) como unidad fiscalizadora de sustancias controladas

locales en busca de información sobre cómo evitar y detectar el abuso o desviación de este producto.

La depresión respiratoria es más probable que ocurra en pacientes ancianos, caquéticos o debilitados ya que éstos pueden presentar farmacocinética alterada debido a almacenamiento deficiente de grasa, pérdida muscular o depuración alterada en comparación con pacientes más jóvenes, más saludables. Por lo tanto, monitoree tales pacientes de forma cercana, particularmente al iniciar y titular con la solución de metadona y cuando esta se administre de manera concomitante con otros medicamentos que depriman la respiración.

Monitoree los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica significativa o COR PULMONALE, y pacientes que presenten una reserva respiratoria sustancialmente disminuida, hipoxia, hipercapnia o depresión respiratoria preexistente, particularmente cuando se inicie la terapia y se titulen con la solución de clorhidrato de metadona, ya que en estos pacientes, incluso dosis terapéuticas usuales de metadona pueden disminuir el control respiratorio hasta el punto de apnea. Interacciones con depresores del sistema nervioso central y drogas ilícitas la hipotensión, sedación profunda, coma o depresión respiratoria pueden resultar si se utiliza metadona de manera simultánea con otros depresores del SNC (por ejemplo, sedantes, ansiolíticos, hipnóticos, neurolépticos, otros opioides).

Al considerar el uso de la solución de metadona en un paciente que toma un depresor del SNC, valore la duración del uso del depresor del SNC y la respuesta del paciente, incluyendo el grado de tolerancia que ha desarrollado a la depresión del SNC. Adicionalmente, investigue acerca del uso, por parte del paciente, de alcohol o drogas ilícitas que causen depresión del SNC. Si la terapia con metadona debe iniciarse en un paciente que toma un depresor del SNC, inicie con una dosis de metadona más baja de lo usual y monitoree los pacientes en busca de signos de sedación y depresión respiratoria, y considere utilizar una dosis más baja del depresor del SNC concomitante. Las muertes asociadas con uso ilícito de metadona frecuentemente involucran abuso concomitante de benzodiacepina. Efecto hipotensor la metadona puede causar hipotensión severa que incluye hipotensión ortostática y síncope en pacientes ambulatorios. Existe un riesgo incrementado en pacientes cuya capacidad de mantener la presión sanguínea normal está comprometida por un volumen sanguíneo reducido o administración concomitante de ciertos medicamentos depresores del SNC

(por ejemplo, fenotiazinas o anestésicos generales). **Monitoree** estos pacientes en busca de señales de hipotensión después de iniciar o titular la dosis de la solución de metadona. **Uso en pacientes con lesión o trauma craneoencefálico o presión intracraneal aumentada** monitoree los pacientes que toman la solución de metadona quienes podrían ser susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de co₂ (por ejemplo, aquellos con evidencia de presión intracraneal aumentada o tumores cerebrales) en busca de signos de sedación y depresión respiratoria, particularmente cuando inician la terapia con metadona. La metadona puede reducir el control respiratorio, y la resultante retención de co₂ puede incrementar adicionalmente la presión intracraneal. Los opioides pueden también enmascarar el curso clínico en un paciente con una herida en la cabeza. **Evite el uso de metadona en pacientes con conciencia impedida o coma.**

La metadona se **contraíndica** en pacientes con íleo paralítico. **Evite el uso** en pacientes con otra obstrucción gastrointestinal. La metadona puede causar espasmo del esfínter de ODDI. **Monitoree** los pacientes con enfermedad del tracto biliar, que incluye pancreatitis aguda, en busca de síntomas de empeoramiento. Los opioides pueden causar incrementos en amilasa sérica. **Uso en pacientes con trastornos convulsivos o convulsiones** la metadona puede agravar las convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos, y puede inducir o agravar ataques en algunos entornos clínicos. **Monitoree** los pacientes con una historia de trastornos convulsivos en busca de control empeorado de las convulsiones durante la terapia con clorhidrato de Metadona.

Evitar la abstinencia. Evite el uso de analgésicos agonistas parciales o mixtos agonista / antagonista (es decir, Buprenorfina, Pentazocina, Nalbufina, y Butorfanol) en pacientes quienes hayan recibido o estén recibiendo un curso de terapia con un analgésico agonista completamente opioide, incluyendo metadona. En estos pacientes, los analgésicos mixtos agonista / antagonista o agonista parcial pueden precipitar síntomas de abstinencia. Al suspender la solución, disminuya gradualmente la dosis. **No suspenda abruptamente.**

La metadona puede impedir las capacidades mentales o físicas necesarias para realizar actividades potencialmente peligrosas tales como conducir un carro u operar maquinaria. **Advierta a los pacientes para que no conduzcan u operen maquinaria peligrosa a menos que sean tolerantes a los efectos de la metadona y conozcan cómo reaccionarán a la medicación.**

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas se clasifican según sistema del organismo y frecuencia.

La siguiente convención ha sido utilizada para la clasificación de las reacciones adversas:

Muy frecuentes (>1/10),

Frecuentes (>1/100, <1/10),

Poco frecuentes (>1/1.000, <1/100),

Raras (>1/10.000, <1/1.000),

Muy raras (<1/10.000, incluyendo casos aislados).

Trastornos cardíacos:

Frecuentes: Bradicardia, palpitaciones.

Raras: Parada cardíaca. También puede aparecer torsade de pointes a dosis altas.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Raras: Hemorragia

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: Euforia, disforia, debilidad, cefalea, sedación, insomnio, agitación, desorientación, sensación de cabeza vacía, alteraciones visuales, mareos.

Trastornos oculares:

Frecuentes: Miosis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: Depresión respiratoria.

Raras: Parada respiratoria.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: Náuseas, vómitos, estreñimiento, xerostomía, anorexia.

Trastornos renales y urinarios:

Frecuentes: Retención urinaria y dificultad para orinar, efecto antidiurético.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: Sudoración excesiva, picor, urticaria, otras reacciones cutáneas, edema.

Raras: Urticaria hemorrágica.

Trastornos endocrinos:

Raras: La administración prolongada puede producir niveles elevados de prolactina.

Trastornos vasculares:

Frecuentes: Rubefacción.

Poco frecuentes: Desvanecimientos, hipotensión ortostática y síncope.

Raras: Choque.

Trastornos hepatobiliares:

Frecuentes: Espasmos de las vías biliares.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Frecuentes: Reducción de la libido o impotencia sexual

Interacciones:

Interacciones con medicamentos serotoninérgicos - síndrome serotoninérgico existen reportes poscomercialización poco frecuentes de síndrome serotoninérgico con el uso de metadona y medicamentos con actividad serotoninérgica. Si el tratamiento concomitante de metadona y medicamentos con actividad serotoninérgica está clínicamente justificado, se recomienda la observación cuidadosa del paciente, especialmente al inicio del tratamiento y en los incrementos de dosis

Vía de administración: Oral**Dosificación y Grupo etario:****Posología y forma de administración**

Metadona se administra por vía oral. Se puede ingerir directamente, sin dilución con otro líquido.

Se recomiendan las dosis siguientes:**Adultos:**

Tratamiento del síndrome de abstinencia a los narcóticos, tratamiento sustitutivo de mantenimiento de la dependencia a opiáceos.

La dosis se establecerá según el nivel de dependencia física del paciente. Inicialmente, se administrará una dosis de 10-30 mg/día. En función de la respuesta clínica, la dosis podrá aumentarse hasta los 40-60 mg/día en el transcurso de 1 a 2 semanas, para evitar la aparición de síntomas de

abstinencia o de intoxicación. La dosis de mantenimiento se sitúa en torno a los 60-100 mg/día, alcanzándose mediante incrementos sucesivos semanales de 10 mg/día. No es recomendable superar la dosis de 120 mg/día si no se dispone de la posibilidad de determinación de los niveles plasmáticos.

La dosis se administrará en 1 sola toma diaria.

La suspensión del tratamiento se llevará a cabo de manera gradual, mediante disminución paulatina de la dosis en cantidades de 5 a 10 mg.

Niños: La metadona no es apropiada para ser utilizado en niños.

Ancianos: Los ancianos y pacientes deteriorados pueden requerir dosis menores que las habituales.

Condición de venta: Control especial

Norma farmacología: 20.0.0.0.N10

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

3.1.6 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1 LAFAXIN®

Expediente : 20112109

Radicado : 2016095801 / 2016169260 / 2017077291

Fecha : 01/06/2017

Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Fabricante : Laboratorios Licons S.A.

Composición: Tabletas de liberación prolongada

Tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 225 mg.

Tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 150 mg.

Tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 75 mg.

Tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 37.5 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

Lafaxin® está contraindicado en:

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

Precauciones y Advertencias:

Suicidio / pensamientos suicidas o empeoramiento clínico:

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

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

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

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

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

Síndrome de serotonina:

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, el síndrome de la serotonina, una condición potencialmente peligrosa para vida, puede ocurrir con el tratamiento con

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

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

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

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

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

Glaucoma de ángulo estrecho:

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

Presión sanguínea:

Incrementos relacionados con la dosis en la presión arterial se han notificado con frecuencia con venlafaxina. En algunos casos, gravemente presión arterial elevada que requiere tratamiento inmediato ha sido reportado en la experiencia post-comercialización. Todos los pacientes deben ser examinados cuidadosamente para la hipertensión arterial y la hipertensión preexistente deben ser controlados

antes de iniciación del tratamiento. La presión arterial debe ser revisado periódicamente, tras el inicio del tratamiento y después de aumentar la dosis. Se debe tener precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes puedan verse comprometidas por aumentos en la presión arterial, por ejemplo, aquellos con deterioro de la función cardíaca.

Ritmo cardíaco:

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

Enfermedad cardíaca y el riesgo de arritmia:

La venlafaxina no ha sido evaluada en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o cardiopatía inestable. Por lo tanto, debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

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

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

Hiponatremia:

Los casos de hiponatremia y / o síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) pueden ocurrir con venlafaxina. Esta mayor frecuencia se ha reportado en pacientes con depleción de volumen o deshidratados. Los pacientes ancianos, pacientes que toman diuréticos, y los pacientes que de otro modo son agotados-volumen pueden estar en mayor riesgo para este evento.

Sangrado anormal:

Los medicamentos que inhiben la recaptación de serotonina pueden conducir a la reducción de la función plaquetaria. Eventos relacionados con ISRS y IRSN uso sangrado ha situado entre los equimosis, hematomas, epistaxis, petequias y hemorragias gastrointestinales y hasta mortales. El riesgo de hemorragia puede aumentar en los pacientes que toman venlafaxina. Al igual que con otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, venlafaxina debe utilizarse con precaución en pacientes con predisposición a la hemorragia, incluidos los pacientes tratados con anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios.

Colesterol sérico:

Los aumentos clínicamente relevantes en el colesterol sérico se registraron en el 5,3% de los pacientes tratados con venlafaxina y el 0,0% de los pacientes tratados con placebo durante al menos 3 meses en los ensayos clínicos controlados con placebo. La medición de los niveles de colesterol en suero se debe considerar durante el tratamiento a largo plazo.

Administración conjunta con agentes para la pérdida de peso

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

Manía / hipomanía:

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

Agresión:

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

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

Interrupción del tratamiento:

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

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

Acatisia / inquietud psicomotora:

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

Boca seca:

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

Diabetes:

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

Interacciones de prueba de laboratorio-drogas:

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

Potencial de obstrucción gastrointestinal

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

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

Venlafaxina AGP comprimidos de liberación prolongada contienen lactosa.

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

Reacciones Adversas:

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

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

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

	Muy frecuente	Frecuente	Poco Frecuente	Raro	Frecuencia no conocida
Sistema corporal					
sangre y sistema linfático					Trombocitopenia , enfermedad de la sangre , incluyendo agranulocitosis , anemia aplásica, neutropenia, pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico					Reacción anafiláctica
Desórdenes endocrinos					Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (

					SIADH)
Trastornos metabólicos y nutricionales		Disminución del apetito			Hiponatremia
Desórdenes psiquiátricos		estado de confusión, despersonalización, anorgasmia, disminución de la libido, nerviosismo, insomnio, sueños anormales	Alucinación, desrealización, agitación, orgasmo anormal (hembra), apatía, hipomanía, bruxismo		idea suicida y comportamiento suicida *, delirio, Agresión**
Desórdenes del sistema nervioso	Mareos, dolor de cabeza ***	Somnolencia, temblores, parestesia, hipertensión	Acatasia / Inquietud psicomotora, Síncope, mioclonos, Coordinación, trastorno anormal Equilibrio, disgeusia	Convulsión	Síndrome neuroléptico maligno (SNM), síndrome serotoninérgico, trastornos extrapiramidales, incluyendo distonía y discinesia, discinesia tardía
Enfermedad visual		Deficiencia visual, incluyendo visión borrosa, midriasis, trastornos de la acomodación			glaucoma de ángulo cerrado

Trastornos del oído y del laberinto		Tinnitus			Vértigo
Enfermedad cardiaca		Palpitaciones	Taquicardia		Fibrilación ventricular , taquicardia ventricular (incluyendo torsade de pointes)
Enfermedad vascular		Hipertensión, vasodilatación (en su mayoría de color)	Hipotensión ortostática		Hipotensión , sangrado (sangrado de las mucosas)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Bostezo	Disnea		eosinofilia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Nausea, boca seca	Vómito, Diarrea, costipación	Hemorragia gastrointestinal		Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares					Hepatitis, funión anormal en test de hígado
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Hiperhidrosis incluyendo sudor nocturno		Angioedema , reacción de fotosensibilidad , equimosis , erupción cutánea, alopecia		síndrome de Stevens - Johnson , eritema multiforme , necrólisis epidérmica tóxica , prurito, urticaria

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Disuria (principalmente dificultad para orinar), Polaquiuria	Retención urinaria	Incontinencia urinaria	
Aparato reproductor y trastornos mamarios		trastornos menstruales asociados con el aumento de la hemorragia o sangrado irregular (por ejemplo, la menorragia , metrorragia) , trastornos de la eyaculación , disfunción eréctil			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia, fatiga , escalofríos			
En investigación		Incremento de Colesterol en sangre	Aumento o disminución de peso		Electrocardiograma QT prolongado , Tiempo de sangrado prolongado , prolactina en sangre aumentó

Interacciones:

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

- Irreversible IMAO no selectivo

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

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

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

- Reversible, no selectivo IMAO (linezolid)

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

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

El síndrome de serotonina

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

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

Sustancias activas sobre el SNC

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

Etanol

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

Los fármacos que prolongan el intervalo QT

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

Clases relevantes incluyen:

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

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

Efecto de otros medicamentos sobre la venlafaxina

Ketoconazol (inhibidor de CYP3A4)

Un estudio farmacocinético con ketoconazol rápidos de CYP2D6 (EM) y los metabolizadores lentos (PM) dio como resultado el valor de AUC de venlafaxina

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

Efecto de venlafaxina sobre otros medicamentos

Litio

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

Diazepam

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

Imipramina

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

Haloperidol

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

Risperidona

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

Metoprolol

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

Indinavir:

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

Dosificación y Grupo Etario:

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

Posología:

Episodios depresivos mayores:

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

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

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

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

Trastorno de ansiedad generalizada:

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

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

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

Desorden de ansiedad social:

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

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

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

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

Trastorno de pánico:

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

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

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

Personas de edad avanzada:

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

Población pediátrica:

La venlafaxina no está recomendada para uso en niños y adolescentes.

Los estudios clínicos controlados en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor no demostraron la eficacia y no apoyan el uso de venlafaxina en estos pacientes.

No se ha establecido la eficacia y seguridad de la venlafaxina para otras indicaciones en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática:

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

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

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

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

Síntomas de abstinencia al interrumpir el tratamiento con venlafaxina:

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

Forma de administración:

Para uso oral.

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

Los pacientes tratados con comprimidos de venlafaxina de liberación inmediata pueden cambiar a venlafaxina comprimidos de liberación prolongada en una dosis diaria equivalente más cercano. Por ejemplo, comprimidos de venlafaxina de

liberación inmediata de 37,5 mg dos veces al día pueden cambiar a venlafaxina comprimidos de liberación prolongada de 75 mg una vez al día. los ajustes de dosis individuales pueden ser necesarios.

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

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017005921 con el fin de continuar con el proceso de evaluación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina 225 mg
- Estudios farmacocinéticos y los perfiles comparativos que soportan la validez de las formulaciones de las cuatro concentraciones del producto.
- Inserto 02.07.2015
- Información para prescribir 2.7.2015

Adicionalmente, el interesado presenta Alcance mediante Radicado No. 2016169260 con el fin de allegar resumen de la evaluación farmacológica, de acuerdo a la guía para la presentación de evaluaciones farmacológicas para medicamento nuevo y producto nuevo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de Bioequivalencia por cuanto el interesado no dio cumplimiento a los requerimientos solicitados en cuanto a que:

- **No allego los perfiles de disolución solicitados siguiendo los lineamientos establecidos en la Resolución 1124 de 2016 a los pH 1.2, 4.5 y 6.8.**
- **Los documentos allegados para demostrar que los centros donde se realizaron las fases clínica y analítica del estudio de bioequivalencia estaba certificado/reconocido por una autoridad de referencia en el**

momento de realizar el estudio, de acuerdo con lo establecido en la Resolución 1124 de 2016, se encuentran con información incompleta lo que no permite determinar si corresponden al estudio presentado.

3.1.7 ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

3.1.7.1. KPBYN

Expediente : 20111735
Radicado : 2017144690
Fecha : 05/10/2017
Interesado : Pisa Farmaceutica de Colombia S.A

Composición: Cada tableta contiene 500mg de Capecitabina

Forma farmacéutica: Tabletas

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

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

- Indicar el tamaño de lote del producto test que fue evaluado en el estudio de Bioequivalencia, dado que no se especifica en la documentación allegada. Recuerde que se debe dar cumplimiento a la resolución 1124 de 2016 en su numeral 7.3.1. Producto farmacéutico multifuente, con lo correspondiente al número de tamaño de lote.
- Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio en sus fases (clínica, estadística y analítica) se encontraba certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016, en el momento de realización del estudio.
- Allegar las hojas de vida del investigador principal, responsable de la fase analítica y la fase estadística.

- Explicar por qué se administró en el estudio una dosis de 2000 mg del producto test y referencia, cuando en guías internacionales como por ejemplo la de la FDA se sugiere una dosis de 500 mg.
- Adjuntar la carta de aprobación del protocolo de investigación por parte de un comité de ética certificado.
- Allegar dentro de la validación de la metodología analítica los parámetros de efecto carry over (efecto memoria) y efecto matriz.
- Allegar los resultados de los ensayos de disolución in vitro realizados a pH 1.2, 4.5 y 6.8 y en el medio de control de calidad QC, como lo contempla la resolución 1124 de 2016 en su ítem 7.8. Informe de resultados.
- Allegar la validación de la metodología analítica para la presentación de los perfiles de disolución, incluyendo los datos primarios, el protocolo y los respectivos soportes instrumentales (mínimo 20%), con la metodología analítica empleada para la realización de los mismos.
- Allegar los resultados estadísticos del estudio de Bioequivalencia como lo exige la resolución 1124 de 2016, en su numeral 7.6 Análisis estadístico, en cuando que el método estadístico para las pruebas de Bioequivalencia se debe basar en la determinación del intervalo de confianza del 90%.

3.1.7.2. RABICID 20

Expediente : 20110163
Radicado : 2016071743 / 2016187483 / 2017149415
Fecha : 13/10/2017
Interesado : RB Pharmaceuticals S.A.S.
Fabricante : Alkem Laboratories LTD

Composición: Cada tableta de liberación retardada contiene 20mg de Rabeprazol sódico.

Forma farmacéutica: Tabletas de Liberación Retardada

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la resolución No. 2017037571 con el fin de conceptuar acerca de los siguientes puntos:

- Aclarar y sustentar los motivos del concepto en el Acta No. 12 de numeral 3.2.10 de 2017, para el producto Rabicid 20mg tabletas de liberación retardada del cual está en curso la evaluación de bioequivalencia Aciphex® tabletas 20mg frente al producto de referencia a favor de Alkem Laboratories Ltda.
- Que se conceda a favor de la sociedad Alkem Laboratories Ltda., la aprobación del estudio de bioequivalencia del producto Rabicid 20mg tabletas de liberación retardada

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los argumentos allegados en el recurso de reposición, dado que se sustentó la información del estándar interno y la autorización del centro. De acuerdo a lo anterior, se recomienda aceptar el estudio de Bioequivalencia para el producto RABICID 20 (rabeprazol sódico 20mg) tableta de liberación retardada, fabricado por Alkem Laboratories LTD, India, frente al producto de la referencia AcipHex® tabletas 20 mg tableta de liberación retardada de Janssen Cilag S.A.

Adicionalmente, se niega el inserto por cuanto no se incluyó lo siguiente:

Contraindicaciones:

- Uso concomitante con productos que contengan el principio activo rilpivirina.
- La administración concomitante de rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada con antibióticos (claritromicina y amoxicilina) está contraindicada.

Advertencias y precauciones:

- Aparición de Lupus Eritematoso Cutáneo (LEC) asociado al tratamiento con rabeprazol.
- Efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas.

3.1.7.3 INVEGA SUSTENNA®

Expediente : 20020734
Radicado : 2017038499
Fecha : 22/03/2017
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada jeringa prellenada contiene 100mg de paliperidona base

Forma farmacéutica: Suspensión de liberación prolongada

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de la adición del fabricante alterno Cilag AG, para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera adecuados los perfiles de disolución comparativos para el producto Invega Sustena suspensión de liberación prolongada como soporte de la adición de fabricante, sin embargo, se recomienda al Grupo de Registros Sanitarios la verificación de los demás requisitos para la aprobación de la modificación solicitada.

3.1.7.4 FENNYN

Expediente : 20043387
Radicado : 2017046187
Fecha : 04/04/2017
Interesado : Quiruequipos Ltda

Composición: Cada tableta contiene 100mg de Fenitoina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de bioequivalencia para el producto Fennyn tabletas 100 mg (Fenitoína sódica por 100mg), con fines de renovación de Registro Sanitario.

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

- Explicar que relación existe entre Quirupos Ltda quien aparece en el formato de presentación del estudio (**FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE) Código: ASS-RSA-FM079**) y Laboratorios Geneticos Ltda patrocinador del estudio de Bioequivalencia.
- Explicar la inconsistencia presentada en el fabricante del producto de prueba del estudio de Bioequivalencia, pues en el formato de presentación del estudio (**FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE) Código: ASS-RSA-FM079**) aparece Fabrifarma y en el documento final del estudio aparece Severiano Fernandez. Explique si existe alguna relación entre estos dos fabricantes. Si son dos fabricantes diferentes debe presentar un estudio de Bioequivalencia para cada uno de ellos, pero si son el mismo fabricante pero con plantas de producción diferente, debe presentar la validación de transferencia de tecnología de fabricación.
- Allegar evidencia comparativa de que el proceso de manufactura del producto no ha sufrido cambios desde el año 2010, año donde se realizó el estudio.
- Se evidencia según formato de presentación del estudio (**FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE) Código: ASS-RSA-FM079**) que el lote evaluado es de 5000 tabletas (Lote piloto) y el lote industrial es de 500000 tabletas. Esta es una evidencia del no cumplimiento del numeral 7.3.1. de la resolución 1124 de 2016 - Producto farmacéutico multifuente. Aclarar como el laboratorio solicitante subsanará dicho incumplimiento.
- Aclarar la forma farmacéutica del producto de referencia Pfizer Epamin 100 mg, pues en el formato de presentación del estudio (**FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE) Código: ASS-RSA-FM079**) aparece cápsulas y en diferentes apartados de los documentos allegados del estudio aparece tabletas. Si la forma farmacéutica es tabletas allegar soporte de utilización del mismo, por ejemplo : registro fotográfico del

producto, etiquetas del producto, factura de adquisición del producto, etc.

- **Allegar el certificado de calidad del producto de referencia Epamin 100 mg tabletas utilizado para la realización del estudio In vivo.**
- **Allegar el certificado de Buenas Practicas de BE y BD de los centros donde se desarrolló la etapa analítica y clínica.**
- **Allegar la hoja de vida de los investigadores principales y secundarios del estudio de bioequivalencia.**
- **Allegar la hoja de vida del responsable de la fase analítica y estadística del estudio de bioequivalencia.**
- **Allegar la evidencia del procedimiento estadístico para la determinación del tamaño de la muestra para el estudio de bioequivalencia. Allegar también la bibliografía donde se extrajo el coeficiente de variación, dato utilizado en la determinación del tamaño de la muestra.**
- **Justificar por qué en los resultados presentados en la validación de la metodología analítica, en el ensayo de linealidad no se evidencia resultados a las concentraciones de 0,3 mcg/ml , 7,5 mcg/ml , 30 mcg/ml, 45 mcg/ml, 75 mcg/ml. Estas concentraciones fueron propuestas en el documento de la validación. Recuerde que se debe dar cumplimiento a la resolución 1124 de 2016 en su numeral 7.5. Cuantificación del ingrediente farmacéutico activo, donde se especifica que “La curva de calibración se debe preparar en la misma matriz de las muestras de los sujetos; esta matriz blanco debe ser enriquecida con concentraciones conocidas del analito. La curva de calibración debe estar constituida por una muestra blanco, una muestra cero y entre 6 y 8 muestras que cubran el rango esperado”.**
- **Allegar la evaluación de la selectividad como ítem a evaluar dentro de la validación de la metodología analítica, en al menos seis fuentes individuales de matriz blanco, las cuales son analizadas y evaluadas para demostrar la ausencia de señales interferentes.**

- **Allegar dentro de la validación analítica la evaluación de los ensayos: Carry over, efecto matriz y la estabilidad del analito y estándar interno en las soluciones stock y trabajo.**
- **Allegar el 20 % de las respuestas instrumentales obtenidas en la validación de la metodología analítica.**
- **Allegar el 20% de la respuesta instrumental obtenida en el estudio de Bioequivalencia.**

3.1.7.5 BICALUTAMIDA

Expediente : 20042363
Radicado : 2017070472
Fecha : 19/05/2017
Interesado : Fresenius Kabi Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 50mg de Bicalutamida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia bicalutamida 50mg.

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

- **Allegar el “FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)” diligenciado de manera adecuada ya que en el espacio de folios, en algunos casos no se encuentra referido ninguno. Tenga en cuenta que el formato es muy claro en la información que se espera encontrar en el folio referido por el interesado.**
- **Allegar la información completa referida en el folio 559, donde se encuentra el listado de apéndices. Allegar cada uno de ellos, pues en el documento del estudio hay apartados donde se remite al apéndice y en ellos se encuentra la información del estudio.**

- **Aclarar el número del acta donde la Sala Especializada ha emitido conceptos previos sobre su producto, pues la información consignada en el “FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)” no corresponde al producto que se está evaluando.**
- **Allegar los certificados de calidad de los lotes correspondientes al producto test y al producto de referencia utilizados para la realización del estudio de Bioequivalencia. Dichos certificados deben contener el valor de la potencia de cada uno de los productos.**
- **Considerando que el estudio fue realizado en 2007, el interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco hasta la fecha (2018). De haber sufrido algún cambio indique específicamente cual cambio ha sufrido.**
- **Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio de Bioequivalencia se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.**
- **Adjuntar la carta de aprobación del protocolo de investigación por parte de un comité de ética certificado.**
- **Indicar cómo se calculó el tamaño muestral.**
- **Allegar la validación de la metodología analítica completa, incluyendo los datos primarios, el protocolo y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema. La validación debe contener todos los ítems contemplados en 7.5. Cuantificación del ingrediente farmacéutico activo y en el “FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)”.**
- **Allegar el procedimiento analítico con el que se analizaron las muestras del estudio de Bioequivalencia. Allegar el 20% de los registros instrumentales del análisis de las muestras del estudio.**

- **Allegar los resultados acorde a lo contemplado en la Resolución 1124 de 2016, en el numeral 7.8. Informe de resultados, donde se solicita graficar las curvas concentración sanguínea individual vs tiempo en escala lineal/lineal y escala log/lineal. Todos los datos y los resultados individuales se deben presentar, incluyendo la información sobre los sujetos que abandonaron.**

3.1.7.6 MICOFENOLATO DE MOFETILO

Expediente : 20035418
Radicado : 2017075561
Fecha : 30/05/2017
Interesado : Pisa Farmaceutica de Colombia S.A

Composición: Cada tableta contiene 500mg de Micofenolato de Mofetilo

Forma farmacéutica: tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio in vitro para el producto de la referencia.

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

- **Aclarar la solicitud, por cuanto en el formato de presentación se indica que corresponde a un estudio in vitro y la allegado corresponde a un estudio in vivo. Se aclara que el ácido micofenólico no puede optar a bioexención por el sistema de clasificación biofarmacéutica (BCS), por cuanto es de estrecho margen terapéutico.**
- **Adjuntar la carta de aprobación del protocolo por parte de un comité de ética certificado.**
- **Aclarar las inconsistencias en el número de voluntarios incluidos en el estudio, dado que en el protocolo se indican 26 voluntarios (folios 283, 290, 311, 314 y formato de presentación), en el reporte clínico se indican 12 (folio 325) y en el reporte del estudio analítico, datos y graficas se indican 38 (folios 173, 201, 209, 211).**

- Los resultados allegados corresponden al metabolito activo (ácido micofenolico), por lo cual es necesario que allegue también los resultados para el principio activo (micofenolato de mofetilo) con los soportes respectivos (datos primarios, validación de la metodología analítica, cromatogramas, entre otros).
- Considerando que el estudio fue realizado en 2006, el interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco.
- Allegar los resultados del efecto matriz y de contaminación por arrastre en la validación bioanalítica. Adicionalmente allegar los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%). Se recuerda que la validación debe ser previa al estudio de bioequivalencia.

3.1.7.7 MYCOKEM ® 250MG CAPSULAS

Expediente : 20043060
Radicado : 2017082657
Fecha : 12/06/2017
Interesado : Next Pharma Sourcing S.A.S.

Composición: Cada capsula dura contiene 250mg de Micofenolato de Mofetilo

Forma farmacéutica: Capsula dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia.

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

- Aclarar las razones por las cuales el estudio se realizó con comidas y no en condiciones de ayuno.
- Los resultados allegados corresponden al metabolito activo (ácido micofenolico), por lo cual es necesario que allegue también los

resultados para el principio activo (micofenolato de mofetilo) con los soportes respectivos (datos primarios, validación de la metodología analítica, cromatogramas, entre otros).

- **Allegar nuevamente los cromatogramas de la validación (mínimo 20%), por cuanto lo allegado no es legible, no permite la trazabilidad del análisis dado que no se visualiza la fecha del análisis, la identificación de las muestras, el volumen de inyección, el tiempo de retención, entre otros.**
- **Indique a qué se refiere en los cromatogramas de los sujetos la marcación con sello de: *cromatograma no usado*. Adicionalmente indique a que corresponde la señal en los cromatogramas de los sujetos en el tiempo 1.62 min (por ejemplo en los folios 1128 y 1152).**
- **Considerando que el estudio fue realizado en 2009, el interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco.**

3.1.7.8 LEVETIRACETAM 1000 MG

Expediente : 20133000
Radicado : 2017126841
Fecha : 04/09/2017
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 1000mg de Levetiracetam

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de bioequivalencia y de biodisponibilidad.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Levetiracetam 1000mg tabletas recubiertas fabricado por Lek Pharmaceuticals d.d., de Slovenia frente al producto de la referencia Kepra de UCB Pharma S.A. Bélgica

3.1.7.9 GABAPENTINA 300 MG CAPSULAS

Expediente : 20133310
Radicado : 2017130338
Fecha : 11/09/2017
Interesado : Laboratorios Laproff S.A.

Composición: Cada capsula contiene 300mg de Gabapentina

Forma farmacéutica: Capsulas

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la Aprobación Estudio Farmacocinético de Gabapentina 300 mg cápsulas liberación inmediata

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

- **Allegar las curvas de concentración plasmática vs tiempo de cada uno de los voluntarios.**
- **Aclarar las fecha de realización de la etapa analítica y la fecha de realización de la validación, tenga en cuenta que la validación debió ser realizada previo al análisis de las muestras.**
- **Indique el tamaño del lote industrial. Se recuerda lo establecido en el numeral 7.3.1 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016: *Las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible, se pueden utilizar lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda.***

- Adjuntar la tabla de resultados indicando: Tmax (mínimo); Cmax (mínimo); Cmax (máximo); Cmax (medio); AUC extrapolado, número de perfiles con extrapolación mayor del 20%.
- Indicar si se presentaron desviaciones al protocolo.
- Indicar si se reanalizaron, reinyectaron o reintegraron muestra y de ser así, las razones por las cuales se realizaron.
- Se aclara que el medicamento en estudio no cumple con los requisitos para optar a bioexención por el BCS, dado que no se da cumplimiento al numeral 10.2 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.

3.1.7.10 IRESSA® 250 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20019022
Radicado : 2017134632
Fecha : 18/09/2017
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 250mg de Gefitinib

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los perfiles de disolución comparativos entre el fabricante actual y el nuevo fabricante propuesto para el producto e la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera adecuados los perfiles de disolución comparativos para el producto Iressa® 250mg Comprimidos Recubiertos como soporte de la adición de fabricante, sin embargo, se recomienda al Grupo de Registros Sanitarios la verificación de los demás requisitos para la aprobación de la modificación solicitada.

3.1.7.11 ANXIETY 300 MG.

Expediente : 20117085

Radicado : 2016142741
Fecha : 10/10/2017
Interesado : Mylan Laboratories Ltd

Composición: Cada capsula de gelatina dura contiene 300mg Pregabalina

Forma farmacéutica: Capsula de gelatina dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios farmacocinéticos in vivo para la concentración de pregabalina 300mg y perfiles de disolución comparativo para la concentración de pregabalina 150mg y pregabalina 75mg

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que, teniendo en cuenta que la pregabalina en el sistema de bioclasificación farmacéutica es clase 1, considera que se deben allegar los soportes de solubilidad y permeabilidad para la molécula en los términos establecidos en la Resolución 1124 de 2016 o aplicar a bioexención por proporcionalidad de dosis, así mismo se deben anexar las diferentes fórmulas cualicuantitativas de las concentraciones 75mg y 150mg y los perfiles de disolución comparativos con el biolote no con el producto de referencia.

3.1.8 PROTOCOLO DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

3.1.8.1 LEVOTIROXINA MK150mg

Radicado : 2017114622 / 17135280
Fecha : 19/12/2017
Interesado : Tecnoquimicas S.A.

Composición: Cada tableta contiene 150mcg de Levotiroxina

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del protocolo de bioequivalencia para el producto de la referencia, en respuesta al Acta No. 03 de 2017 Primera Parte SEM, numeral 3.1.8.1.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 03 de 2017 Primera Parte SEM, numeral 3.1.8.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el protocolo de la referencia, dado que utilizando la fórmula y el coeficiente de variación propuestos por el interesado, el resultado de la determinación del tamaño muestral no coincide. Adicionalmente se evidencia que el interesado no contempla dentro del análisis del tamaño muestral el rango de aceptación de (90 – 111%). Se evidencia también una diferencia entre el tamaño de muestra propuesto por el interesado y lo determinado con fórmulas alternas.

Por otra parte el Coeficiente de Variación extraído de Dong BJ, Hauck WW, Gambertoglio JG et al. Bioequivalence of generic and brand-name levothyroxine products in the treatment of hypothyroidism. JAMA 1997;277:1205-13 y que fue el utilizado por el interesado, no se encuentra adecuadamente soportado.

Esta sala determinó que el principio activo Levotiroxina es de estrecho margen terapéutico (ver listado de medicamentos de estrecho margen terapéutico), lo anterior debido al riesgo que supone una variación mínima en alguna de sus características en cuanto a seguridad y eficacia, es por esto se deben tener en cuenta para la determinación del tamaño de la muestra el rango de aceptación dentro de límites (90 – 111%).

3.1.8.2 ODRABAL®

Radicado : 2017186630
Expediente : 20138697
Fecha : 20/12/2017
Interesado : Tecnofarma S.A.

Composición: Cada tableta contiene 150mg de Bupropion

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del protocolo de estudio de biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, considera que el interesado debe dar respuesta a las siguientes consideraciones:

- **Aclarar si el producto de referencia Wellbutrin SR utilizado será el fabricado por Glaxo Smith Kline Estados Unidos, 1011 North Arendell Avenue Zebulon, North Caroline 27597 como lo manifiesta en el formato de presentación y evaluación de protocolos de estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia ó el fabricado por Glaxo Smith Kline Mexico S.A. de C.V. como lo expresa en el cuerpo del protocolo.**
- **Allegar el certificado vigente de cumplimiento de Buenas Prácticas de Biodisponibilidad o Bioequivalencia del centro donde se realizará la etapa clínica y estadística. Recuerde que la Universidad de la Sabana no se encuentra en transitoriedad al momento de radicación del protocolo para estudio por Invima.**
- **Confirmar que el lote industrial del producto test es 7650 unidades, como lo especifica en el formato de presentación y evaluación de protocolos de estudios de Biodisponibilidad o Bioequivalencia. Recuerde que lo establecido en la resolución 1124 de 2016, en su numeral 7.3.1. Producto farmacéutico multifuente, especifica que un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda.**
- **Especificar si la validación analítica incluirá la validación de Bupropion, Hidroxibupropion, Treohidrobupropion y Eritrobupropion. De ser así incluir dentro de la información de la validación todos los analitos a evaluar. Recuerde que todos los analitos medidos deben ser validados.**
- **Los antidepresivos en estudios clínicos de corto plazo han mostrado un incremento en el riesgo de ideaciones y comportamiento suicida en adolescentes y adultos jóvenes, por lo anterior se considera que en el**

consentimiento informado se debe incluir este riesgo, adicionalmente proponerse medidas especiales en el control de los voluntarios.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEM

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEM

FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos
Presidente SEM