



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

## COMISIÓN REVISORA

### SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 67

### SESIÓN ORDINARIA – PRESENCIAL

11 DE DICIEMBRE DE 2012

### ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
  - 3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS

### DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

#### 1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Dr. Jorge Olarte Caro  
Dr. Jesualdo Fuentes González  
Dra. Olga Clemencia Buriticá Arboleda  
Dra. Olga Lucía Melo Trujillo  
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Secretaría Ejecutiva:  
Dra. Nelly Herrera Parra

## 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

No aplica.

## 3. TEMAS A TRATAR

### 3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS

#### 3.2.1. ABACAVIR 300 mg TABLETAS

Radicado : 2010125146 / 2011059953 /12022996  
Fecha : 66/02/2011  
Interesado : Pharmabroker SAS CI

Composición: Cada tableta recubierta contiene Abacavir 300 mg como abacavir sulfato

Forma farmacéutica: Tabletas orales

Indicaciones: Abacavir 300 mg tabletas se indica para el tratamiento de infecciones por VIH-1 en combinación con otros agentes antirretrovirales.

Información adicional importante sobre el uso de abacavir para el tratamiento de la infección por VIH-1: Abacavir es uno de los muchos productos que contienen abacavir. Antes de iniciar Abacavir, revise la historia médica para exposición a cualquier producto que contenga abacavir con el fin de evitar reintroducción en un paciente con una historia de hipersensibilidad a Abacavir.

Contraindicaciones: Abacavir tabletas está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad comprobada anteriormente a abacavir o a algún otro componente de los productos. Nunca reinicie Abacavir o algún otro producto que contiene abacavir, luego de una reacción de hipersensibilidad a abacavir, sin importar el estado HILA-B\*5701.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Abacavir tabletas está contraindicado en pacientes con disfunción hepática moderada a severa.

Advertencias y precauciones:

**Reacciones de hipersensibilidad:** Las reacciones de hipersensibilidad severas y algunas veces fatales se han asociado con Abacavir y otros productos que contienen abacavir. Se recomienda explorar a los pacientes que portan el alelo HLA-B\*5701; este enfoque se ha demostrado que reduce el riesgo de una hipersensibilidad. También se recomienda exploración antes de la reiniciación de abacavir en pacientes con un estado HLA-B\*571 desconocido que ha tolerado anteriormente abacavir. Para los pacientes HLA-B\*5701-positivos, no se recomienda el tratamiento con un régimen que contenga abacavir y se debe considerar solamente si se asegura estrecha supervisión médica y bajo circunstancias excepcionales cuando el beneficio potencial compensa el riesgo.

Los pacientes HLA-B\*5701-negativos pueden desarrollar una reacción de hipersensibilidad al abacavir, sin embargo, esto ocurre con mucho menos frecuencia que en pacientes HLA-B\*5701-positivos. Independientemente del estado HLA-B\*5701, no se puede descartar la suspensión definitiva de Abacavir si no se puede descartar la hipersensibilidad incluso cuando son posibles otros diagnósticos.

**Dosis y administración:** Abacavir puede tomarse con o sin alimento

**Adultos:** La dosis recomendada de abacavir para adultos es 600 mg al día administrado como 300 mg dos veces al día o 600 mg una vez al día en combinación con otros agentes anti-retrovirales.

**Pacientes con disfunción hepática:** La dosis recomendada de Abacavir en pacientes con disfunción hepática leve (puntaje Chile Plugh 5 a 6) es 200 mg dos veces al día. Para permitir reducción de la dosis, la solución oral de abacavir (10 mL dos veces al día) debe utilizarse para el tratamiento de estos pacientes. La seguridad, eficacia y propiedades farmacocinéticas de abacavir no se han establecido en pacientes con disfunción hepática moderada a severa, y por tanto Abacavir está contraindicado en estos pacientes.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2011001631, generado por el concepto del Acta No. 07 de 2011 numeral 3.2.11, con el fin de continuar con el trámite de aprobación de los estudios farmacocinéticos e inserto para el producto en referencia.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los estudios farmacocinéticos presentados como evidencia del proceso de absorción para el producto de la referencia, y el inserto versión (IE56 A) del 22 de marzo de 2011, para el producto de la referencia.

**Composición:** Cada tableta recubierta contiene Abacavir 300 mg como abacavir sulfato

**Forma farmacéutica:** Tabletas orales

**Indicaciones:** Abacavir 300 mg tabletas se indica para el tratamiento de infecciones por VIH-1 en combinación con otros agentes antirretrovirales.

**Información adicional importante sobre el uso de abacavir para el tratamiento de la infección por VIH-1:** Abacavir es uno de los muchos productos que contienen abacavir. Antes de iniciar Abacavir, revise la historia médica para exposición a cualquier producto que contenga abacavir con el fin de evitar reintroducción en un paciente con una historia de hipersensibilidad a Abacavir.

**Contraindicaciones:** Abacavir tabletas está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad comprobada anteriormente a abacavir o a algún otro componente de los productos. Nunca reinicie Abacavir o algún otro producto que contiene abacavir, luego de una reacción de hipersensibilidad a abacavir, sin importar el estado HLA-B\*5701.

**Abacavir tabletas está contraindicado en pacientes con disfunción hepática moderada a severa.**

**Advertencias y precauciones:**

**Reacciones de hipersensibilidad:** Las reacciones de hipersensibilidad severas y algunas veces fatales se han asociado con Abacavir y otros productos que contienen abacavir. Se recomienda explorar a los pacientes que portan el alelo HLA-B\*5701; este enfoque se ha demostrado que reduce el riesgo de una hipersensibilidad. También se recomienda exploración antes de la reiniciación de abacavir en pacientes con un estado HLA-B\*571 desconocido que ha tolerado anteriormente abacavir. Para los pacientes HLA-B\*5701-positivos, no se recomienda el tratamiento

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

con un régimen que contenga abacavir y se debe considerar solamente si se asegura estrecha supervisión médica y bajo circunstancias excepcionales cuando el beneficio potencial compensa el riesgo.

Los pacientes HLA-B\*5701-negativos pueden desarrollar una reacción de hipersensibilidad al abacavir, sin embargo, esto ocurre con mucho menos frecuencia que en pacientes HLA-B\*5701-positivos. Independientemente del estado HLA-B\*5701, no se puede descartar la suspensión definitiva de Abacavir si no se puede descartar la hipersensibilidad incluso cuando son posibles otros diagnósticos.

**Dosis y administración: Abacavir puede tomarse con o sin alimento**

**Adultos: La dosis recomendada de abacavir para adultos es 600 mg al día administrado como 300 mg dos veces al día o 600 mg una vez al día en combinación con otros agentes anti-retrovirales.**

**Pacientes con disfunción hepática: La dosis recomendada de Abacavir en pacientes con disfunción hepática leve (puntaje Chile Plugh 5 a 6) es 200 mg dos veces al día. Para permitir reducción de la dosis, la solución oral de abacavir (10 mL dos veces al día) debe utilizarse para el tratamiento de estos pacientes. La seguridad, eficacia y propiedades farmacocinéticas de abacavir no se han establecido en pacientes con disfunción hepática moderada a severa, y por tanto Abacavir está contraindicado en estos pacientes.**

### **3.2.2. DUZELA 30 mg DUZELA 60 mg**

Expediente : 20052998  
Radicado : 2012106340  
Fecha : 2012/09/07  
Interesado : Química Fina S.A.  
Fabricante : Sun Pharmaceutical Ind. Ltda. (India).

Composición:

Cada cápsula con gránulos de recubrimiento entérico contiene 30 mg de Duloxetina.

Cada cápsula con gránulos de recubrimiento entérico contiene 60 mg de Duloxetina.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Forma farmacéutica: Cápsulas de liberación prolongada

Indicaciones: Tratamiento del desorden depresivo mayor indicado para el manejo del dolor neuropático asociado a la neuropatía periférica del origen diabético.

Contraindicaciones: Embarazo, lactancia, menores de 18 años. Hipersensibilidad, alergia a la duloxetina o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Inhibidores de la monoamino oxidasa. Está contraindicado el uso concomitante en pacientes que toman inhibidores de la monoamino oxidasa. Glaucoma de ángulo estrecho no controlado.

Precauciones y Advertencias: Los pacientes que están siendo tratados con antidepresivos deben observarse estrictamente con relación al empeoramiento clínico y la aparición de ideas y pensamientos suicidas, especialmente al inicio del curso de tratamiento con el medicamento o cuando se realicen cambios de la dosis ya sean aumentos o disminuciones

Se deben considerar cambios del régimen terapéutico, incluida la posible interrupción del medicamento, en pacientes cuya depresión empeore de manera persistente o cuya aparición de ideas y pensamientos suicidas sea grave, de inicio abrupto o no hagan parte de los síntomas que el paciente presentaba previamente.

Los familiares y los cuidadores de los pacientes que están siendo tratados con antidepresivos para trastorno depresivo mayor u otras indicaciones, tanto siquiátricos como no siquiátricos, deben alertarse sobre la necesidad del control de los pacientes con relación a la aparición de agitación, irritabilidad y otros síntomas incluida ansiedad, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad (agresividad), impulsividad, acatisia (inquietud psicomotora), hipomanía y manía así como aparición de ideas y pensamientos suicidas y reportar dichos síntomas inmediatamente al médico. Las prescripciones de Duloxetina deben realizarse con la cantidad más pequeña de cápsulas consistente con el buen manejo del paciente, para reducir el riesgo de sobredosis. Si se ha tomado la decisión de interrumpir el tratamiento, el medicamento deberá reducirse gradualmente, tan rápidamente como sea factible, pero teniendo en cuenta que la interrupción abrupta puede asociarse con algunos síntomas.

Antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, deberá evaluarse a los pacientes adecuadamente para determinar si están en riesgo de trastorno bipolar, dicha evaluación debe incluir una anamnesis siquiátrica detallada,

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

incluida una anamnesis familiar de suicidio, trastorno bipolar y depresión. Deberá tenerse en cuenta que la Duloxetina no está aprobada para utilización en el tratamiento de la depresión bipolar.

En pacientes que estaban recibiendo un inhibidor de recaptación de la serotonina como politerapia con un inhibidor de monoaminoxidasa, han reportado reacciones serias algunas veces fatales incluida hipertermia, rigidez, mioclono, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales y cambios en el estado mental que incluyen agitación extrema que progresa a delirio y coma. Estas reacciones se han reportado también en pacientes que han interrumpido recientemente los inhibidores de recaptación de la serotonina e inician posteriormente con un IMAO. Por lo tanto, debido a que Duloxetina es un inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina, se recomienda que la Duloxetina no se utilice como politerapia con un IMAO o dentro de al menos 14 días después de interrupción del tratamiento con un IMAO. Con base en la semivida de la Duloxetina, antes de iniciar un IMAO, deben transcurrir al menos 5 días después de la interrupción de la Duloxetina.

Antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante el tratamiento, deberá medirse la presión sanguínea. La Duloxetina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de manía. La Duloxetina estuvo asociada con un aumento en el riesgo de midriasis; por lo tanto, debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho controlado. Se deben controlar los pacientes con relación a la aparición de eventos adversos cuando interrumpen el tratamiento con Duloxetina. Se recomienda, si es posible, una reducción gradual de la dosis en lugar de una interrupción abrupta. Si aparecen síntomas intolerables después de la disminución de la dosis o después de la interrupción del tratamiento, puede considerarse el reinicio de la dosis previamente prescrita. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis pero a una tasa más gradual.

La Duloxetina no se ha evaluado sistemáticamente en pacientes con antecedentes recientes de infarto del miocardio o arteriopatía coronaria inestable. Como la Duloxetina, no protegida por revestimiento entérico, se hidroliza rápidamente en el medio ácido a naftol, se recomienda precaución durante la utilización de la Duloxetina en pacientes con condiciones que pueden demorar el vaciado gástrico (por ejemplo, algunos diabéticos).

La Duloxetina aumenta el riesgo de elevación de las concentraciones de transaminasas séricas. Debido a que la Duloxetina y el alcohol pueden interactuar para producir lesión hepática, la Duloxetina normalmente no debe prescribirse a pacientes que consumen cantidades importantes de alcohol.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

El aumento en las concentraciones plasmáticas de Duloxetina y específicamente de sus metabolitos, ocurre en pacientes con enfermedad renal terminal (que requieren diálisis). Por esta razón, Duloxetina no se recomienda para pacientes con enfermedad renal terminal o insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 mL/min). En pacientes con insuficiencia hepática ocurre un aumento importante en la exposición a la Duloxetina y la Duloxetina no debe administrarse a estos pacientes.

Existen informes de anomalías de hemorragias cutáneas, como por ejemplo equimosis y púrpura, con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Se aconseja precaución en pacientes que toman anticoagulantes y/o medicamentos conocidos por afectar la función de las plaquetas y en pacientes con tendencias a conocidas hemorragias. La hiponatremia se ha reportado raramente, predominantemente en ancianos, cuando se administra la Duloxetina y otros medicamentos de la misma clase farmacodinámica.

Los medicamentos psicoactivos pueden deteriorar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras. Aunque en estudios controlados la Duloxetina no ha demostrado deteriorar el desempeño sicomotor, la función cognitiva o la memoria, puede asociarse con sedación. Por lo tanto, debe advertirse a los pacientes sobre no operar maquinaria peligrosa incluidos automóviles hasta que confirmen de manera razonable que el tratamiento con Duloxetina no afecta su capacidad para realizar dichas actividades.

Dosificación y Grupo Etario: Trastorno depresivo mayor: La Duloxetina debe administrarse a una dosis total de 40mg/día (administrada como 20 mg BID) a 60 mg/día (administrada ya sea una vez al día o 30 mg BID) sin importar las comidas. NO existe ninguna evidencia que dosis mayores de 60 mg/día proporcionen beneficio adicional.

Mantenimiento/interrupción/extensión del tratamiento: Es de aceptación general que los episodios agudos de depresión mayor requieran varios meses o más de tratamiento farmacológico sostenido. Los pacientes deben reevaluarse periódicamente para determinar la necesidad de mantener el tratamiento y la dosis apropiada de dicho tratamiento.

Incontinencia urinaria: La dosis recomendada de Duloxetina es 40 mg dos veces al día sin importar las comidas. Después de 2-4 semanas de tratamiento, los pacientes deben reevaluarse para valorar el beneficio y la tolerabilidad del tratamiento. Si una mujer experimenta eventos adversos molestos después de las cuatro semanas, la dosis puede reducirse hasta 20 mg dos veces al día. Sin

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

embargo, se encuentran disponibles datos limitados para respaldar la eficacia de Duloxetina 20 mg dos veces al día.

**Mantenimiento/interrupción/prolongación del tratamiento:** La eficacia de Duloxetina no se ha evaluado para periodos mayores a tres meses en estudios controlados con placebo. El beneficio del tratamiento debe reevaluarse a intervalos periódicos. Duloxetina combinada con un programa de entrenamiento muscular del piso pélvico (TMPP) puede ser más eficaz que el tratamiento con el medicamento solo. Se recomienda considerar la administración concomitante con un TMPP.

**Dolor neuropático periférico diabético:** Duloxetina debe administrarse a una dosis total de 60 mg/día, sin importar las comidas. Aunque una dosis de 120 mg/día demostró seguridad y eficacia, no existe evidencia de que dosis mayores de 60 mg proporcionen beneficio adicional significativo y las dosis mayores son claramente menos toleradas. En los pacientes para los cuales la tolerabilidad es un problema, puede considerarse una dosis inicial baja. Debido a que la diabetes frecuentemente se complica por la enfermedad renal, una dosis inicial más baja y aumentos graduales de la dosis deben considerarse en pacientes con insuficiencia renal.

**Mantenimiento/continuación/extensión del tratamiento:** Debido a que el progreso del dolor neuropático periférico diabético es muy variable y el manejo del dolor es empírico, la eficacia de Duloxetina debe evaluarse individualmente. La eficacia más allá de las 12 semanas no se ha estudiado sistemáticamente.

**Uso pediátrico:** No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

**Ancianos:** No se recomienda ningún ajuste de la dosis en pacientes ancianos con base en la edad. Como ocurre con cualquier medicamento, se debe tener precaución en el tratamiento de ancianos. Cuando se individualiza la dosis en pacientes ancianos, se debe tener cuidado adicional cuando se aumenta la dosis.

**Insuficiencia renal:** No es necesario ningún ajuste de la dosis para pacientes con disfunción renal leve o moderada (depuración de creatinina 30 a 80 ml/min). La Duloxetina no se recomienda para pacientes con enfermedad renal terminal (que requieren diálisis) o con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina estimada < 30 mL/min).

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Insuficiencia hepática: No se debe administrar Duloxetina a pacientes con insuficiencia hepática.

Interrupción de Duloxetina: Se han reportado síntomas asociados con la interrupción de la Duloxetina y otros ISRS e ISRSN. Los pacientes deben controlarse con relación a estos síntomas cuando interrumpen el tratamiento. Se recomienda, si es posible, una reducción gradual de la dosis en lugar de una interrupción abrupta. Si se presentan síntomas intolerables después de la disminución de la dosis o una vez se interrumpa el tratamiento, podría considerarse reiniciar con la dosis previamente prescrita. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis pero a una tasa más gradual

Cambio de los pacientes a o desde un inhibidor de monoaminoxidasa: Al menos 14 días deben transcurrir entre la interrupción de un IMAO y el inicio del tratamiento con Duloxetina. Además, deben dejarse al menos 5 días, después de la interrupción de Duloxetina, antes de iniciar un IMAO.

Vía de administración: Oral.

Interacciones: Tanto CYP1A2 como CYP2D6 son responsables del metabolismo de la Duloxetina. La utilización concomitante de Duloxetina con fluvoxamina, un inhibidor de CYP1A2, produce aproximadamente un aumento de 6 veces en la ABC y aproximadamente un aumento de 2,5 veces en la Cmax de Duloxetina. Algunos antibióticos quinolones pueden producir efectos similares y estas combinaciones deberán evitarse.

Debido a que CYP2D6 participa el metabolismo de la Duloxetina, la utilización concomitante de Duloxetina con inhibidores potentes de CYP2D6 puede producir concentraciones mayores de Duloxetina. La paroxetina (20 mg QD) aumentó la concentración de Duloxetina (40 mg QD) en aproximadamente 60% y mayores grados de inhibición se esperan con dosis más altas de paroxetina. Pueden esperarse efectos similares con otros inhibidores potentes de CYP2D6 (por ejemplo fluoxetina, quinidina).

Cuando la Duloxetina se administró (a una dosis de 60 mg BID) como politerapia con una única dosis de 50 mg de desipramina, un sustrato de CYP2D6, el ABC de desipramina aumento 3 veces. La coadministración de Duloxetina (40mg dos veces al día) aumentó la ABC del estado estable de tolterodina (2 mg dos veces al día) en 71% pero no afectó la farmacocinética de su metabolito activo 5-hidroxi. Por lo tanto, la coadministración de Duloxetina con otros medicamentos que sean extensamente metabolizados por la isoenzima y que tienen un índice terapéutico estrecho, incluidos ciertos

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

antidepresivos (antidepresivos tricíclicos [ATC], como por ejemplo nortriptilina, amitriptilina e imipramina), fenotiacinas y antiarrítmicos Tipo 1C (por ejemplo, propafenona, flecainida), deben utilizarse con precaución. Podría requerirse control de las concentraciones plasmáticas del ATC y podría ser necesario reducir la dosis del ATC si se coadministra con Duloxetina. Debido al riesgo de arritmias ventriculares serias y posible muerte repentina asociada con las concentraciones plasmáticas elevadas de tioridazina, Duloxetina y tioridazina no deben coadministrarse.

Debido a que Duloxetina se une altamente a las proteínas plasmáticas, la administración de Duloxetina a un paciente que está tomando otro medicamento que se une altamente a las proteínas puede producir aumentos de las concentraciones libres de los demás medicamentos, posiblemente produciendo eventos adversos.

Se recomienda precaución cuando Duloxetina se tome como politerapia con otros medicamentos o sustancias de acción sobre el sistema central, incluido alcohol y sedantes (benzodicepinas, morfínomiméticos, antipsicóticos, fenobarbital, antihistaminas sedantes)

Duzela tiene un revestimiento entérico que resiste la disolución hasta que alcanza un segmento de las vías gastrointestinales cuando el pH supera 5,5. Si no se protege por el revestimiento entérico, podría someterse a hidrólisis para formar naftol. Los medicamentos que aumentan el pH gastrointestinal pueden conllevar a una liberación más temprana de Duloxetina.

La coadministración de Duloxetina con antiácidos que contienen aluminio y magnesio (51 mEq) o famotidina, no presentan ningún efecto significativo sobre la tasa o el grado de absorción de Duloxetina después de la administración de una dosis oral de 40 mg. Se desconoce si la administración concomitante de inhibidores de la bomba de protones afecta la absorción de Duloxetina aunque la Duloxetina es un inhibidor de la isoforma de CYP1A2 en los estudios in vitro, la farmacocinética de teofilina, un sustrato de CYP1A2, no fue significativamente afectada por la coadministración con Duloxetina (60 mg BID). Cuando Duloxetina y etanol se administraron con varias horas de separación de modo que las concentraciones picos de cada uno pudieran coincidir, la Duloxetina no aumentó el deterioro de las habilidades mentales y motoras producidas por el alcohol.

**Efectos Adversos:** Los efectos adversos con Duloxetina fueron náuseas, xerostomía, estreñimiento, diarrea, vómito, disminución del apetito pérdida de peso, mareo, somnolencia, temblor, cefalea, aumento de la sudoración,

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

sofocos, visión borrosa, insomnio, ansiedad, disminución de la libido, orgasmo anormal disfunción eréctil, eyaculación tardía, disfunción eyaculatoria.

Condición de venta: Con fórmula facultativa.

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar la nueva forma farmacéutica, los estudios farmacocinéticos y los perfiles de disolución para el producto de la referencia:

**Composición:**

Cada cápsula con gránulos de recubrimiento entérico contiene 30 mg de Duloxetina.

Cada cápsula con gránulos de recubrimiento entérico contiene 60 mg de Duloxetina.

**Forma farmacéutica:** Cápsulas de liberación prolongada

**Indicaciones:** Tratamiento del desorden depresivo mayor indicado para el manejo del dolor neuropático asociado a la neuropatía periférica del origen diabético.

**Contraindicaciones:** Embarazo, lactancia, menores de 18 años. Hipersensibilidad, alergia a la duloxetina o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Inhibidores de la monoamino oxidasa. Está contraindicado el uso concomitante en pacientes que toman inhibidores de la monoamino oxidasa. Glaucoma de ángulo estrecho no controlado.

**Precauciones y Advertencias:** Los pacientes que están siendo tratados con antidepresivos deben observarse estrictamente con relación al empeoramiento clínico y la aparición de ideas y pensamientos suicidas, especialmente al inicio del curso de tratamiento con el medicamento o cuando se realicen cambios de la dosis ya sean aumentos o disminuciones

**Se deben considerar cambios del régimen terapéutico, incluida la posible interrupción del medicamento, en pacientes cuya depresión empeore de**

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

manera persistente o cuya aparición de ideas y pensamientos suicidas sea grave, de inicio abrupto o no hagan parte de los síntomas que el paciente presentaba previamente.

Los familiares y los cuidadores de los pacientes que están siendo tratados con antidepresivos para trastorno depresivo mayor u otras indicaciones, tanto psiquiátricos como no psiquiátricos, deben alertarse sobre la necesidad del control de los pacientes con relación a la aparición de agitación, irritabilidad y otros síntomas incluida ansiedad, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad (agresividad), impulsividad, acatisia (inquietud psicomotora), hipomanía y manía así como aparición de ideas y pensamientos suicidas y reportar dichos síntomas inmediatamente al médico. Las prescripciones de Duloxetina deben realizarse con la cantidad más pequeña de cápsulas consistente con el buen manejo del paciente, para reducir el riesgo de sobredosis. Si se ha tomado la decisión de interrumpir el tratamiento, el medicamento deberá reducirse gradualmente, tan rápidamente como sea factible, pero teniendo en cuenta que la interrupción abrupta puede asociarse con algunos síntomas.

Antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, deberá evaluarse a los pacientes adecuadamente para determinar si están en riesgo de trastorno bipolar, dicha evaluación debe incluir una anamnesis psiquiátrica detallada, incluida una anamnesis familiar de suicidio, trastorno bipolar y depresión. Deberá tenerse en cuenta que la Duloxetina no está aprobada para utilización en el tratamiento de la depresión bipolar.

En pacientes que estaban recibiendo un inhibidor de recaptación de la serotonina como politerapia con un inhibidor de monoaminoxidasa, han reportado reacciones serias algunas veces fatales incluida hipertermia, rigidez, mioclonos, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales y cambios en el estado mental que incluyen agitación extrema que progresa a delirio y coma. Estas reacciones se han reportado también en pacientes que han interrumpido recientemente los inhibidores de recaptación de la serotonina e inician posteriormente con un IMAO. Por lo tanto, debido a que Duloxetina es un inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina, se recomienda que la Duloxetina no se utilice como politerapia con un IMAO o dentro de al menos 14 días después de interrupción del tratamiento con un IMAO. Con base en la semivida de la Duloxetina, antes de iniciar un IMAO, deben transcurrir al menos 5 días después de la interrupción de la Duloxetina.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante el tratamiento, deberá medirse la presión sanguínea. La Duloxetina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de manía. La Duloxetina estuvo asociada con un aumento en el riesgo de midriasis; por lo tanto, debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho controlado. Se deben controlar los pacientes con relación a la aparición de eventos adversos cuando interrumpen el tratamiento con Duloxetina. Se recomienda, si es posible, una reducción gradual de la dosis en lugar de una interrupción abrupta. Si aparecen síntomas intolerables después de la disminución de la dosis o después de la interrupción del tratamiento, puede considerarse el reinicio de la dosis previamente prescrita. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis pero a una tasa más gradual.

La Duloxetina no se ha evaluado sistemáticamente en pacientes con antecedentes recientes de infarto del miocardio o arteriopatía coronaria inestable. Como la Duloxetina, no protegida por revestimiento entérico, se hidroliza rápidamente en el medio ácido a naftol, se recomienda precaución durante la utilización de la Duloxetina en pacientes con condiciones que pueden demorar el vaciado gástrico (por ejemplo, algunos diabéticos).

La Duloxetina aumenta el riesgo de elevación de las concentraciones de transaminasas séricas. Debido a que la Duloxetina y el alcohol pueden interactuar para producir lesión hepática, la Duloxetina normalmente no debe prescribirse a pacientes que consumen cantidades importantes de alcohol.

El aumento en las concentraciones plasmáticas de Duloxetina y específicamente de sus metabolitos, ocurre en pacientes con enfermedad renal terminal (que requieren diálisis). Por esta razón, Duloxetina no se recomienda para pacientes con enfermedad renal terminal o insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 mL/min). En pacientes con insuficiencia hepática ocurre un aumento importante en la exposición a la Duloxetina y la Duloxetina no debe administrarse a estos pacientes.

Existen informes de anomalías de hemorragias cutáneas, como por ejemplo equimosis y púrpura, con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Se aconseja precaución en pacientes que toman anticoagulantes y/o medicamentos conocidos por afectar la función de las plaquetas y en pacientes con tendencias a conocidas hemorragias. La hiponatremia se ha reportado raramente,

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

predominantemente en ancianos, cuando se administra la Duloxetina y otros medicamentos de la misma clase farmacodinámica.

Los medicamentos psicoactivos pueden deteriorar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras. Aunque en estudios controlados la Duloxetina no ha demostrado deteriorar el desempeño sicomotor, la función cognitiva o la memoria, puede asociarse con sedación. Por lo tanto, debe advertirse a los pacientes sobre no operar maquinaria peligrosa incluidos automóviles hasta que confirmen de manera razonable que el tratamiento con Duloxetina no afecta su capacidad para realizar dichas actividades.

**Dosificación y Grupo Etario: Trastorno depresivo mayor: La Duloxetina debe administrarse a una dosis total de 40mg/día (administrada como 20 mg BID) a 60 mg/día (administrada ya sea una vez al día o 30 mg BID) sin importar las comidas. NO existe ninguna evidencia que dosis mayores de 60 mg/día proporcionen beneficio adicional.**

**Mantenimiento/interrupción/extensión del tratamiento: Es de aceptación general que los episodios agudos de depresión mayor requieran varios meses o más de tratamiento farmacológico sostenido. Los pacientes deben reevaluarse periódicamente para determinar la necesidad de mantener el tratamiento y la dosis apropiada de dicho tratamiento.**

**Incontinencia urinaria: La dosis recomendada de Duloxetina es 40 mg dos veces al día sin importar las comidas. Después de 2-4 semanas de tratamiento, los pacientes deben reevaluarse para valorar el beneficio y la tolerabilidad del tratamiento. Si una mujer experimenta eventos adversos molestos después de las cuatro semanas, la dosis puede reducirse hasta 20 mg dos veces al día. Sin embargo, se encuentran disponibles datos limitados para respaldar la eficacia de Duloxetina 20 mg dos veces al día.**

**Mantenimiento/interrupción/prolongación del tratamiento: La eficacia de Duloxetina no se ha evaluado para periodos mayores a tres meses en estudios controlados con placebo. El beneficio del tratamiento debe reevaluarse a intervalos periódicos. Duloxetina combinada con un programa de entrenamiento muscular del piso pélvico (TMPP) puede ser más eficaz que el tratamiento con el medicamento solo. Se recomienda considerar la administración concomitante con un TMPP.**

**Dolor neuropático periférico diabético: Duloxetina debe administrarse a una dosis total de 60 mg/día, sin importar las comidas. Aunque una dosis**

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

de 120 mg/día demostró seguridad y eficacia, no existe evidencia de que dosis mayores de 60 mg proporcionen beneficio adicional significativo y las dosis mayores son claramente menos toleradas. En los pacientes para los cuales la tolerabilidad es un problema, puede considerarse una dosis inicial baja. Debido a que la diabetes frecuentemente se complica por la enfermedad renal, una dosis inicial más baja y aumentos graduales de la dosis deben considerarse en pacientes con insuficiencia renal.

**Mantenimiento/continuación/extensión del tratamiento:** Debido a que el progreso del dolor neuropático periférico diabético es muy variable y el manejo del dolor es empírico, la eficacia de Duloxetina debe evaluarse individualmente. La eficacia más allá de las 12 semanas no se ha estudiado sistemáticamente.

**Uso pediátrico:** No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

**Ancianos:** No se recomienda ningún ajuste de la dosis en pacientes ancianos con base en la edad. Como ocurre con cualquier medicamento, se debe tener precaución en el tratamiento de ancianos. Cuando se individualiza la dosis en pacientes ancianos, se debe tener cuidado adicional cuando se aumenta la dosis.

**Insuficiencia renal:** No es necesario ningún ajuste de la dosis para pacientes con disfunción renal leve o moderada (depuración de creatinina 30 a 80 ml/min). La Duloxetina no se recomienda para pacientes con enfermedad renal terminal (que requieren diálisis) o con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina estimada < 30 mL/min).

**Insuficiencia hepática:** No se debe administrar Duloxetina a pacientes con insuficiencia hepática.

**Interrupción de Duloxetina:** Se han reportado síntomas asociados con la interrupción de la Duloxetina y otros ISRS e ISRSN. Los pacientes deben controlarse con relación a estos síntomas cuando interrumpen el tratamiento. Se recomienda, si es posible, una reducción gradual de la dosis en lugar de una interrupción abrupta. Si se presentan síntomas intolerables después de la disminución de la dosis o una vez se interrumpa el tratamiento, podría considerarse reiniciar con la dosis previamente prescrita. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis pero a una tasa más gradual

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Cambio de los pacientes a o desde un inhibidor de monoaminoxidasa: Al menos 14 días deben transcurrir entre la interrupción de un IMAO y el inicio del tratamiento con Duloxetina. Además, deben dejarse al menos 5 días, después de la interrupción de Duloxetina, antes de iniciar un IMAO.**

**Vía de administración: Oral.**

**Interacciones: Tanto CYP1A2 como CYP2D6 son responsables del metabolismo de la Duloxetina. La utilización concomitante de Duloxetina con fluvoxamina, un inhibidor de CYP1A2, produce aproximadamente un aumento de 6 veces en la ABC y aproximadamente un aumento de 2,5 veces en la Cmax de Duloxetina. Algunos antibióticos quinolones pueden producir efectos similares y estas combinaciones deberán evitarse.**

**Debido a que CYP2D6 participa el metabolismo de la Duloxetina, la utilización concomitante de Duloxetina con inhibidores potentes de CYP2D6 puede producir concentraciones mayores de Duloxetina. La paroxetina (20 mg QD) aumentó la concentración de Duloxetina (40 mg QD) en aproximadamente 60% y mayores grados de inhibición se esperan con dosis más altas de paroxetina. Pueden esperarse efectos similares con otros inhibidores potentes de CYP2D6 (por ejemplo fluoxetina, quinidina).**

**Cuando la Duloxetina se administró (a una dosis de 60 mg BID) como politerapia con una única dosis de 50 mg de desipramina, un sustrato de CYP2D6, el ABC de desipramina aumento 3 veces. La coadministración de Duloxetina (40mg dos veces al día) aumentó la ABC del estado estable de tolterodina (2 mg dos veces al día) en 71% pero no afectó la farmacocinética de su metabolito activo 5-hidroxi. Por lo tanto, la coadministración de Duloxetina con otros medicamentos que sean extensamente metabolizados por la isoenzima y que tienen un índice terapéutico estrecho, incluidos ciertos antidepresivos (antidepresivos tricíclicos [ATC], como por ejemplo nortriptilina, amitriptilina e imipramina), fenotiacinas y antiarrítmicos Tipo 1C (por ejemplo, propafenona, flecainida), deben utilizarse con precaución. Podría requerirse control de las concentraciones plasmáticas del ATC y podría ser necesario reducir la dosis del ATC si se coadministra con Duloxetina. Debido al riesgo de arritmias ventriculares serias y posible muerte repentina asociada con las concentraciones plasmáticas elevadas de tioridazina, Duloxetina y tioridazina no deben coadministrarse.**

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Debido a que Duloxetina se une altamente a las proteínas plasmáticas, la administración de Duloxetina a un paciente que está tomando otro medicamento que se une altamente a las proteínas puede producir aumentos de las concentraciones libres de los demás medicamentos, posiblemente produciendo eventos adversos.

Se recomienda precaución cuando Duloxetina se tome como politerapia con otros medicamentos o sustancias de acción sobre el sistema central, incluido alcohol y sedantes (benzodiazepinas, morfinomiméticos, antipsicóticos, fenobarbital, antihistaminas sedantes)

Duzela tiene un revestimiento entérico que resiste la disolución hasta que alcanza un segmento de las vías gastrointestinales cuando el pH supera 5,5. Si no se protege por el revestimiento entérico, podría someterse a hidrólisis para formar naftol. Los medicamentos que aumentan el pH gastrointestinal pueden conllevar a una liberación más temprana de Duloxetina.

La coadministración de Duloxetina con antiácidos que contienen aluminio y magnesio (51 mEq) o famotidina, no presentan ningún efecto significativo sobre la tasa o el grado de absorción de Duloxetina después de la administración de una dosis oral de 40 mg. Se desconoce si la administración concomitante de inhibidores de la bomba de protones afecta la absorción de Duloxetina aunque la Duloxetina es un inhibidor de la isoforma de CYP1A2 en los estudios in vitro, la farmacocinética de teofilina, un sustrato de CYP1A2, no fue significativamente afectada por la coadministración con Duloxetina (60 mg BID). Cuando Duloxetina y etanol se administraron con varias horas de separación de modo que las concentraciones picos de cada uno pudieran coincidir, la Duloxetina no aumentó el deterioro de las habilidades mentales y motoras producidas por el alcohol.

**Efectos Adversos:** Los efectos adversos con Duloxetina fueron náuseas, xerostomía, estreñimiento, diarrea, vómito, disminución del apetito pérdida de peso, mareo, somnolencia, temblor, cefalea, aumento de la sudoración, sofocos, visión borrosa, insomnio, ansiedad, disminución de la libido, orgasmo anormal disfunción eréctil, eyaculación tardía, disfunción eyaculatoria.

**Condición de venta:** Con fórmula facultativa.

**Norma Farmacológica:** 19.10.0.0.N10

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

### 3.2.3. VALSUP 250 mg TABLETAS

Expediente : 19927563  
Radicado : 2011148006  
Fecha : 2012/08/02  
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.

Composición: Cada cápsula contiene valproato de sodio equivalente a 250 mg de ácido valproico 288,200 mg tableta

Forma farmacéutica: Tableta cubierta (gragea)

Indicaciones: Epilepsia del tipo pequeño mal.

Contraindicaciones: Hepatopatías, embarazo y lactancia. El paciente debe someterse a evaluaciones hematológicas periódicas. Puede producir somnolencia y potenciar depresores del sistema nervioso central. Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas, tipo angioedema, asma, urticaria y shock anafiláctico.

El grupo técnico de medicamentos de la Subdirección de Registros Sanitarios solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre los estudios farmacocinéticos comparativos del producto Valsup 250 mg Tabletas, allegados por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los estudios farmacocinéticos, allegados por el interesado, para fines de renovación del registro sanitario.

### 3.2.4. LATRIMED® TABLETAS DISPERSABLES 100 mg LATRIMED® TABLETAS DISPERSABLES 50 mg

Expediente : 20053521  
Radicado : 2012112487  
Fecha : 2012/09/20  
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.  
Fabricante : Sanofi-Aventis de Colombia S.A. Domicilio en Cali-Valle

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Colombia.

Composición:

Cada tableta dispersable contiene 100 mg de lamotrigina.

Cada tableta dispersable contiene 50 mg de lamotrigina.

Forma farmacéutica: Tabletas dispersables.

Indicaciones:

Lamotrigina 100 mg Tabletas Dispersables

Antiepiléptico indicado en niños mayores de 2 años y adultos, con dificultades para tragar, útil en epilepsia parcial con o sin convulsiones tónico clónicas generalizadas secundarias y en convulsiones tónico clónicas generalizadas primarias.

Lamotrigina 50 mg Tabletas Dispersables

Antiepiléptico indicado en niños mayores de 2 años y adultos, con dificultades para tragar, útil en epilepsia parcial con o sin convulsiones tónico clónicas generalizadas secundarias y en convulsiones tónico clónicas generalizadas primarias.

Contraindicaciones:

Lamotrigina 100 mg Tabletas Dispersables

Hipersensibilidad a cualquier componente del producto, daño hepático, embarazo y lactancia. La suspensión repentina del producto puede provocar convulsiones de rebote. Este riesgo puede evitarse con la reducción paulatina de la dosificación a lo largo de un periodo de dos semanas. Adminístrese con precaución en pacientes con falla renal.

Lamotrigina 50 mg Tabletas Dispersables

Hipersensibilidad a cualquier componente del producto, daño hepático, embarazo y lactancia. La suspensión repentina del producto puede provocar convulsiones de rebote. Este riesgo puede evitarse con la reducción paulatina de la dosificación a lo largo de un periodo de dos semanas. Adminístrese con precaución en pacientes con falla renal.

Precauciones y Advertencias: Erupción cutánea seria que amenaza la vida y/o muerte relacionada a erupción cutánea La reacción de hipersensibilidad puede ser fatal o amenazar la vida. Los signos tempranos de hipersensibilidad (por ejemplo, fiebre linfadenopatía) pueden presentarse sin erupción cutánea; si los signos se presentan, el paciente debe ser evaluado inmediatamente. La

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Lamotrigina debe discontinuarse si no se encuentra la etiología de los signos de hipersensibilidad

Algunos casos han resultado en falla orgánica múltiple (algunos casos fatales) Discrasias sanguíneas (por ejemplo, neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia): Pueden presentarse con o sin síndrome de hipersensibilidad asociado.

Conducta e ideación suicida.

El empeoramiento clínico, la aparición de nuevos síntomas y la ideación/conducta suicida pueden asociarse con el tratamiento del trastorno bipolar. Se debe vigilar a los pacientes estrechamente, particularmente al inicio del tratamiento o durante el cambio de las dosis.

Se ha reportado meningitis aséptica en pacientes pediátricos y adultos.

Se han presentado errores de medicación que involucran a la lamotrigina. El nombre de lamotrigina puede confundirse con los nombres de otros medicamentos utilizados comúnmente.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis se basa en los medicamentos concomitantes, la indicación y la edad del paciente.

Para evitar el riesgo elevado de erupciones cutáneas, la dosis inicial recomendada y los aumentos subsecuentes no deben excederse. No reinicie la Lamotrigina en pacientes que la hayan discontinuado debido a erupciones cutáneas, a menos que los beneficios potenciales sobrepasen claramente los riesgos.

En la mayoría de los casos, se necesitarán ajustes a las dosis de mantenimiento en pacientes que comiencen o interrumpan los anticonceptivos orales que contengan estrógenos.

La Lamotrigina debe discontinuarse durante un periodo de al menos 2 semanas (aproximadamente, el 50% de reducción por semana).

Epilepsia

Vía de administración:

Oral.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Interacciones:

Medicamento concomitante	Efecto sobre la concentración de la Lamotrigina o del medicamento concomitante	Comentario clínico
Preparaciones de anticonceptivos orales que contienen 30 microgramos de etinil estradiol y 150 microgramos de levonorgestrel	Baja la concentración de Lamotrigina.  Baja la concentración de levonorgestrel.	Concentraciones disminuidas de Lamotrigina de aproximadamente el 50 %  Disminución del componente levonorgestrel en un 19 %
Carbamacepina (CBZ) y epoxido de CBZ	Baja la concentración de Lamotrigina. epoxido de CBZ	La adición de la CBZ disminuye la concentración de Lamotrigina aproximadamente el 40% Pueden aumentar las concentraciones de la CBZ
Fenobarbital / primidona	Baja la concentración de Lamotrigina.	Concentración disminuida de Lamotrigina en aproximadamente el 40 %
Fenitoína (PHT)	Baja la concentración de Lamotrigina.	Concentración disminuida de Lamotrigina en aproximadamente el 40 %
Rifampina	Baja la concentración de Lamotrigina.	Disminución del ABC de la Lamotrigina en aproximadamente el 40 %
Valproato	Sube la concentración de Lamotrigina	Concentraciones elevadas de Lamotrigina ligeramente mayores del doble. Disminución de las concentraciones del valproato en promedio del 25% durante un periodo de 3 semanas, después estabilizado en voluntarios sanos; sin cambio en los estudios clínicos controlados en pacientes con epilepsia.

Efectos Adversos: Las reacciones adversas más comunes (incidencia  $\geq 10\%$ ) en los estudios clínicos en pacientes adultos con epilepsia fueron mareo, dolor de cabeza, diplopía, ataxia, náusea, visión borrosa, somnolencia, rinitis y erupción cutánea. Las reacciones adversas adicionales (incidencia  $\geq 10\%$ ) reportadas en los estudios clínicos en niños con epilepsia incluyeron vómito, infección, fiebre, lesión accidental, faringitis, dolor abdominal y temblor.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Las reacciones adversas más comunes (incidencia >5%) en los estudios clínicos en pacientes adultos bipolares fueron náusea, insomnio, somnolencia, dolor de espalda, fatiga, erupción, rinitis, dolor abdominal y xerostomía..

Condición de Venta: Venta bajo fórmula facultativa.

El interesado Solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios farmacocinéticos para los productos de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los estudios farmacocinéticos como evidencia del proceso de absorción del producto de la referencia en las concentraciones de 100 y 50 mg.

### 3.2.5. XITUCIRA® TABLETAS 500 mg

Expediente : 20053342  
Radicado : 2012110434  
Fecha : 2012/09/17  
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.  
Fabricante : Sanofi-Aventis de Colombia S.A. Domicilio en Cali-Valle Colombia.

Composición: Cada tableta contiene 500 mg de leviteracetam.

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas.

Indicaciones: Alternativa o coadyuvante en epilepsias parciales con o sin generalización secundaria, refractarias a otros tratamientos en pacientes.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al levetiracetam y otros derivados de la pirrolidona o alguno de los excipientes. Ajustar las dosis en pacientes con función renal comprometida. Niños menores de 4 años. Embarazo y lactancia.

Precauciones y Advertencias:  
Anormalidades hematológicas  
Convulsiones de inicio parcial

- Adultos:

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

En los estudios controlados, se observaron disminuciones del conteo total de eritrocitos ( $0.03 \times 10^6 /\text{mm}^3$ ), de la hemoglobina media ( $0.09 \text{ g/dL}$ ) y del hematocrito medio ( $0.38\%$ ) menores, pero estadísticamente significativas, en los pacientes tratados con levetiracetam en comparación con los tratados con el placebo.

Un total de 3.2% de los pacientes tratados y 1.8% de los pacientes con placebo tuvieron al menos una disminución posiblemente significativa ( $\leq 2.8 \times 10^9 /\text{L}$ ) del conteo de leucocitos y el 2.4% de los pacientes tratados y el 1.4% de los pacientes con placebo tuvieron al menos una disminución posiblemente significativa ( $\leq 1.0 \times 10^9 /\text{L}$ ) del conteo de neutrófilos. De los pacientes tratados con un conteo disminuido de neutrófilos, en todos, excepto en uno, los valores se elevaron hacia o hasta el valor inicial con el tratamiento continuo. Ningún paciente se discontinuó secundariamente a las cuentas de neutrófilos disminuidas.

#### Pacientes pediátricos

Se observaron disminuciones del conteo de los leucocitos y de los neutrófilos menores, pero estadísticamente significativas, en los pacientes tratados con levetiracetam en comparación con el placebo. Las disminuciones medias desde el valor inicial en el grupo tratado con levetiracetam fueron de  $-0.4 \times 10^9 /\text{L}$  y  $-0.3 \times 10^9 /\text{L}$ , respectivamente, mientras que hubo pequeños incrementos en el grupo del placebo. Los conteos medios relativos de los linfocitos aumentaron en un 1.7% en los pacientes tratados con levetiracetam, en comparación con una disminución del 4% en los pacientes con placebo (estadísticamente significativo).

En los estudios bien controlados, más pacientes tratados con levetiracetam tuvieron un valor de los leucocitos anormalmente disminuido y posiblemente significativo desde el punto de vista clínico (3.0% en los pacientes tratados con levetiracetam versus 0% en los pacientes con placebo). Sin embargo, no hubo una diferencia aparente entre los grupos de tratamiento con respecto al conteo de neutrófilos (5.0% en los pacientes tratados con el levetiracetam versus 4.2% en los pacientes tratados con placebo). Ningún paciente se discontinuó secundariamente a los conteos disminuidos de los leucocitos y de los neutrófilos.

#### Epilepsia mioclónica juvenil

Aunque no se observó ninguna anomalía hematológica obvia en los pacientes con EMJ, el número limitado de pacientes hace que cualquier

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

conclusión sea tentativa. Los datos de los pacientes con convulsiones parciales deben considerarse como relevante para los pacientes con EMJ.

#### Anormalidades hepáticas

No hubo ningún cambio importante de las pruebas de función hepática (PFH) en los estudios controlados en pacientes adultos ni en pacientes pediátricos. Las anomalías menores de las PFH fueron similares entre los pacientes tratados con el fármaco y con el placebo en los estudios controlados (1.4%). Ningún paciente adulto ni pediátrico se discontinuó de los estudios clínicos por anomalías de las PFH, excepto 1 (0.07%) paciente adulto con epilepsia que recibía tratamiento abierto.

#### Información para los pacientes

Los pacientes y sus cuidadores deben ser informados sobre la disponibilidad de una Guía de medicación y deben ser instruidos para leer la Guía de medicación antes de tomar el levetiracetam.

Se debe informar a los pacientes, sus cuidadores y sus familias que los MAE, incluyendo al levetiracetam, pueden aumentar el riesgo de pensamientos y conducta suicida y se les debe recomendar la necesidad de estar alertas a la aparición o empeoramiento de los síntomas de depresión, cualquier cambio inusual del ánimo o del comportamiento, de la aparición de pensamientos o conducta suicida o pensamientos autodestructivos. Las conductas de preocupación deben ser reportadas inmediatamente a los médicos.

Se debe informar a los pacientes que el levetiracetam puede causar cambios de la conducta (por ejemplo, agresión, agitación, ansiedad, apatía, depresión, hostilidad e irritabilidad) y, en casos raros, los pacientes pueden presentar síntomas psicóticos.

Se debe recomendar a los pacientes notificar a su médico, si se embarazan o pretenden embarazarse durante el tratamiento.

Se debe informar a los pacientes que el levetiracetam puede causar mareo y somnolencia. De acuerdo a esto, se debe recomendar a los pacientes no manejar, operar maquinaria ni realizar otras actividades peligrosas hasta que hayan obtenido suficiente experiencia con el levetiracetam para medir si afecta adversamente su desempeño en estas actividades.

#### Pruebas de laboratorio

Aunque la mayoría de las pruebas de laboratorio no se alteran sistemáticamente con el tratamiento con el levetiracetam, se han observado

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

anormalidades de los parámetros de laboratorio y de las pruebas de función hepática relativamente infrecuentes.

#### Interacciones medicamentosas

Los datos in vivo sobre las interacciones metabólicas indican que es poco probable que el levetiracetam produzca o sea sujeto de interacciones farmacocinéticas. El levetiracetam y su metabolito más importante, a concentraciones superiores de las concentraciones de  $C_{máx}$  alcanzadas dentro del rango terapéutico, no son inhibidores ni sustratos de alta afinidad a las isoformas del citocromo P450 hepático humano, la epóxido hidrolasa ni las enzimas de la glucuronidación UDP. Además, el levetiracetam no afecta la glucuronidación in vitro del ácido valproico.

El levetiracetam circula mayormente libre (<10% se une) a las proteínas plasmáticas. Por lo tanto, son poco probables las interacciones clínicamente significativas con otros fármacos mediante la competencia por los sitios de unión a las proteínas.

Se evaluaron interacciones farmacocinéticas potenciales en los estudios clínicos de farmacocinética (fentoína, valproato, anticonceptivos orales, digoxina, warfarina, probenecid) y mediante la selección farmacocinética en los estudios clínicos controlados con placebo en pacientes con epilepsia.

Interacciones fármaco-fármaco entre el levetiracetam y otros medicamentos antiepilépticos

#### Fentoína

El levetiracetam (3000 mg al día) no tuvo efecto sobre la disposición farmacocinética de la fentoína en pacientes con epilepsia refractaria. La farmacocinética del levetiracetam tampoco se afectó con la fentoína.

#### Valproato

El levetiracetam (1500 mg dos veces al día) no alteró la farmacocinética del valproato en voluntarios sanos. El valproato 500 mg dos veces al día no modificó la tasa o el grado de absorción del levetiracetam, su depuración plasmática ni su excreción urinaria. Tampoco hubo ningún efecto sobre la exposición y la excreción del metabolito principal, el ubc L057.

También se evaluaron interacciones farmacológicas potenciales entre el levetiracetam y otros MAE (carbamecepinga, gabapentina, lamotrigina, fenobarbital, fentoína, primidona y valproato) al evaluar las concentraciones séricas del levetiracetam y estos MAE durante los estudios clínicos controlados con placebo. Estos datos indican que el levetiracetam no influye en la

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

concentración plasmática de otros MAE y que estos MAE no influyen en la farmacocinética del levetiracetam.

#### Efecto de los MAE en pacientes pediátricos

Hubo un incremento de aproximadamente el 22% de la depuración corporal total aparente del levetiracetam cuando se coadministró con MAE que inducen enzimas. No se recomienda el ajuste de la dosis. El levetiracetam no tuvo ningún efecto sobre las concentraciones plasmáticas de la carbamacepina, el valproato, el topiramato ni lamotrigina.

#### Otras interacciones

##### Anticonceptivos orales

El levetiracetam (500 mg dos veces al día) no influyó en la farmacocinética de un anticonceptivo oral que contenía 0.03 mg de etinil estradiol y 0.15 mg de levonorgestrel ni sobre las concentraciones de la hormona luteinizante ni de la progesterona, lo que indica que es improbable la alteración de la eficacia de los anticonceptivos. La coadministración de este anticonceptivo oral no influyó sobre la farmacocinética del levetiracetam.

##### Digoxina

El levetiracetam (1000 mg dos veces al día) no influyó en la farmacocinética y la farmacodinamia (ECG) de la digoxina administrada a dosis de 0.25 mg al día. La coadministración de la digoxina no influyó la farmacocinética del levetiracetam.

##### Warfarina

El levetiracetam (1000 mg dos veces al día) no influyó la farmacocinética de la warfarina R y S. El tiempo de protrombina no se afectó con el levetiracetam. La coadministración de la warfarina no afectó la farmacocinética del levetiracetam.

##### Probenecid

El probenecid, un agente que bloquea la secreción renal tubular, administrada a dosis de 500 mg cuatro veces al día no cambió la farmacocinética del levetiracetam 1000 mg dos veces al día. La  $C_{ss\max}$  del metabolito ucb L057 se duplicó aproximadamente en presencia del probenecid, mientras que la fracción de fármaco excretado sin cambios en la orina permaneció siendo la misma. La depuración renal del ucb L057 en presencia del probenecid disminuyó en un 60%, probablemente en relación a la inhibición competitiva de la secreción tubular del ucb L057. El efecto del levetiracetam sobre el probenecid no se estudió.

#### Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

### Carcinogénesis

Se dosificaron ratas con levetiracetam en la dieta durante 104 semanas a dosis de 50, 300 y 1800 mg/Kg/día. La dosis más alta correspondió a 6 veces la dosis humana diaria máxima recomendada (DHDMR) de 3000 mg en base de mg/m<sup>2</sup> y también proporcionó una exposición sistemática (ABC) de aproximadamente 6 veces la alcanzada en humanos que recibieron la DHDMR. No hubo evidencia de carcinogenicidad. Se realizó un estudio en el que los ratones recibieron levetiracetam en la dieta por 80 semanas a dosis de 60, 240 y 960 mg/Kg/día (la dosis alta es equivalente a 2 veces la DHDMR en base a mg/m<sup>2</sup> o a la exposición). Aunque no se observó evidencia alguna de carcinogenicidad, no se ha evaluado completamente el potencial de una respuesta carcinogénica en esa especie, debido a que no se han estudiado dosis adecuadas.

### Mutagénesis

El levetiracetam no fue mutagénico en el ensayo de Ames ni en el ensayo en células de mamífero in vitro del locus HGPRT/ovario de hámster chino. No fue clastogénico en un análisis in vitro de cromosomas en metafase obtenidos de células de ovario de hámster chino ni en el ensayo in vivo de micronúcleo en el ratón. El producto de la hidrólisis y el metabolito humano más importante del levetiracetam (ucb L057) no fue mutagénico en el ensayo de Ames ni en el ensayo in vivo de linfoma de ratón.

### Deterioro de la fertilidad

No se observó ningún efecto adverso en el desempeño reproductivo o de la fertilidad en ratas machos ni hembras a dosis de hasta 1800 mg/Kg/día (aproximadamente 6 veces la dosis humana diaria máxima recomendada en base a mg/m<sup>2</sup> o en base a la exposición).

### Embarazo

#### Categoría del embarazo C

En estudios en animales, el levetiracetam produjo evidencia de toxicidad del desarrollo a dosis similares a o mayores que las dosis terapéuticas humanas. La administración en ratas hembras durante el embarazo y la lactancia se asoció con incidencias elevadas de anomalías esqueléticas fetales menores y retrasó el crecimiento pre y/o postnatal de los producto a dosis  $\geq 350$  mg/Kg/día (aproximadamente equivalentes a la DHDMR de 3000 mg en base a mg/m<sup>2</sup>) y con una mortalidad elevada y alteraciones de la conducta de las crías a dosis de 1800 mg/Kg/día (6 veces la DHDMR en base a mg/m<sup>2</sup>). La dosis sin efecto sobre el desarrollo fue de 70 mg/Kg/día (0.2 veces la DHDMR en base a mg/m<sup>2</sup>). No hubo ninguna toxicidad materna evidente con las dosis utilizadas en este estudio.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

El tratamiento de conejos preñados durante el periodo de organogénesis resultó en una mortalidad embrionaria/fetal elevada e incidencias elevadas de anomalías esqueléticas menores a dosis  $\geq 600$  mg/Kg/día (aproximadamente 4 veces la DHDMR en base a  $\text{mg/m}^2$ ) y una disminución de los pesos fetales y aumento de las incidencias de malformaciones fetales con una dosis de 1800 mg/Kg/día (12 veces la DHDMR en base a  $\text{mg/m}^2$ ). La dosis sin efecto sobre el desarrollo fue de 200 mg/Kg/día (1.3 veces la DHDMR en base a  $\text{mg/m}^2$ ). También se observó toxicidad materna con 1800 mg/Kg/día.

Cuando se trataron a ratas preñadas durante el periodo de organogénesis, los pesos fetales disminuyeron y la incidencia de variaciones esqueléticas fetales aumentó con una dosis de 3600 mg/Kg/día (12 veces la DHDMR). La dosis sin efecto sobre el desarrollo fue de 1200 mg/Kg/día (4 veces la DHDMR). No se observó evidencia de toxicidad materna en este estudio.

El tratamiento de las ratas durante el último trimestre de la gestación y durante la lactancia no produjo ningún efecto adverso del desarrollo o maternos con dosis de hasta 1800 mg/Kg/día (6 veces la DHDMR en base a  $\text{mg/m}^2$ ).

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. El levetiracetam debe emplearse en el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Como con otros medicamentos antiepilépticos, los cambios psicológicos durante el embarazo pueden afectar la concentración del levetiracetam. Existen reportes de concentraciones disminuidas de levetiracetam durante el embarazo. La discontinuación de los tratamientos antiepilépticos puede resultar en un empeoramiento de la enfermedad, que puede ser dañino para la madre y el feto.

#### Trabajo de parto y parto

El efecto del levetiracetam durante el trabajo de parto y el parto en humanos se desconoce.

#### Madres que amamantan

El levetiracetam se excreta en la leche materna. Debido al potencial de reacciones adversas serias por el levetiracetam en los niños que amamantan, se debe tomar la decisión de discontinuar el amamantamiento o discontinuar el medicamento, considerando la importancia de este para la madre.

#### Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes menores de 4 años de edad.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Los estudios del levetiracetam en ratas juveniles (que se dosificaron desde la edad de 4 días hasta 52 días) y en perros (que se dosificaron desde la edad de 3 semanas hasta 7 semanas) a dosis de hasta 1800 mg/Kg/día (aproximadamente 7 y 24 veces, respectivamente, la dosis pediátrica máxima recomendada de 60 mg/Kg/día en base a  $\text{mg/m}^2$ ) no indicaron ninguna toxicidad potencial específica para la edad.

#### Uso geriátrico

Del número total de sujetos en los estudios clínicos del levetiracetam, 347 tenían 65 años de edad o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes. No hubo un número suficiente de sujetos ancianos en los estudios controlados de epilepsia para evaluar adecuadamente la efectividad del levetiracetam en estos pacientes. Un estudio en 16 sujetos ancianos (de 61 a 88 años de edad) con la administración oral de una dosis única y dosis dos veces al día por 10 días no mostró ninguna diferencia farmacocinética relacionada a la edad sola. Se sabe que el levetiracetam se excreta substancialmente por el riñón, y el riesgo de reacciones adversas a este fármaco puede ser mayor en pacientes con deterioro de función renal. Debido a que es más probable que los pacientes ancianos tengan una función renal disminuida, se debe tener cuidado con la selección de la dosis y puede ser de utilidad el monitoreo de la función renal.

#### Uso de pacientes con la función renal deteriorada

La depuración del levetiracetam se encuentra disminuida con el deterioro renal y se correlaciona con la depuración de creatinina. Se debe tener cuidado al dosificar a los pacientes con deterioro renal moderado y grave y a los pacientes que se someten a hemodiálisis. La dosis debe reducirse en pacientes con función renal deteriorada que reciben el levetiracetam y se deben administrar dosis complementarias a los pacientes de la diálisis.

**Dosificación y Grupo Etario:** El levetiracetam está indicado como tratamiento adyuvante de las convulsiones de inicio parcial en adultos y niños de 4 años y mayores con epilepsia.

El levetiracetam está indicado en el tratamiento adyuvante de las convulsiones mioclónicas en adultos y adolescentes de 12 años y mayores con epilepsia juvenil.

El levetiracetam está indicado como tratamiento adyuvante de las convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y niños de 6 años y mayores con epilepsia generalizada idiopática.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Convulsiones de inicio parcial  
Adultos de 16 años y mayores

En los estudios clínicos, las dosis de 1000 mg, 2000 mg y 3000 mg, administradas dos veces al día, mostraron ser efectivas. Aunque en algunos estudios hubo una tendencia hacia una respuesta con dosis más altas, no se mostró un incremento consistente de la respuesta con dosis mayores.

El tratamiento debe iniciarse con una dosis diaria de 1000 mg/día administrada dos veces al día (500 mg b.i.d.) Se puede incrementar la dosis (1000 mg/día adicionales cada 2 semanas) hasta la dosis diaria máxima recomendada de 3000 mg. En estudios abiertos, se han utilizado dosis mayores de 3000 mg/día por periodos de 6 meses y mayores. No existe evidencia de que dosis mayores de 3000 mg/día confieran algún beneficio adicional.

Pacientes pediátricos de 4 a <16 años de edad.

El tratamiento debe iniciarse con una dosis diaria de 20 mg/kg en dosis dividida (10 mg/kg b.i.d.). La dosis diaria debe aumentarse cada 2 semanas en incrementos de 20 mg/kg hasta la dosis diaria recomendada de 60 mg/kg (30 mg/kg b.i.d.). Si algún paciente no pudiera tolerar la dosis de 60 mg/kg, la dosis diaria puede reducirse. En el estudio clínico, la dosis media diaria fue de 52 mg/kg. Los pacientes con pesos corporal < 20 kg deben dosificarse con la solución oral. Los pacientes con peso corporal mayor de 20 kg con los comprimidos o con la solución oral. La tabla 15 proporciona una guía para la dosificación con comprimidos con base al peso durante la titulación hasta 60 mg/kg/día. Solo se debe administrar comprimidos completos. El Levetiracetam se administra oralmente con o sin alimento.

**Tabla 15. Guía de dosificación con los comprimidos de Levetiracetam para niños basada en el peso**

<b>Peso del paciente</b>	<b>20 mg /kg/día (Dosificación B.I.D.)</b>	<b>40 mg/kg/día (Dosificación B.I.D.)</b>	<b>60 mg/kg/día (Dosificación B.I.D.)</b>
20.1 -40 kg	500 mg/día (1x250 mg B.I.D)	1000 mg / día (1x500 mg B.I.D.)	1500 mg/ día (1x750 mg B.I.D.)
>40 kg	1000 mg/ día (1x500mg B.I.D.)	2000 mg/ día (2x500 mg B.I.D.)	3000 mg/ día (2x750 mg B.I.D.)

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Se debe utilizar la siguiente fórmula para determinar la dosis apropiada de la solución oral en pacientes pediátricos con base en una dosis de 20 mg/kg/ día, 40 mg/kg/ día ó 60 mg/kg/ día:  
Dosis diaria total (mL/ día) =

$$\frac{\text{Dosis diaria (mg/kg/día)} \times \text{peso del paciente (kg)}}{100 \text{ mg/mL}}$$

Las cucharas de té y las cucharas soperas caseras no son dispositivos de medicación adecuados. El médico deberá recomendar un dispositivo para medir la dosis prescrita de forma precisa y proporcionar las instrucciones para medirla.

Convulsiones mioclónicas en pacientes de 12 años de edad y mayores con epilepsia mioclónica juvenil

El tratamiento debe iniciarse con una dosis de 1000 mg/ día, administradas dos veces al día (500 mg b.i.d.): La dosis debe incrementarse en 1000 mg/ día cada 2 semanas hasta la dosis diaria recomendada de 3000 mg. No se ha estudiado adecuadamente la efectividad de las dosis menores de 3000 mg/ día.

Convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias  
Adultos de 16 años y mayores

El tratamiento debe iniciarse con una dosis de 1000 mg/día, administrada dos veces al día (500 mg b.i.d.). La dosis debe incrementarse en 1000 mg/día cada 2 semanas hasta la dosis diaria recomendada de 3000 mg. No se ha estudiado adecuadamente la efectividad de las dosis menores de 3000 mg/día.

Pacientes pediátricos de 16 años de edad

El tratamiento debe iniciarse con una dosis de 20 mg/kg en 2 dosis divididas (10 mg/kg b.i.d.). Las dosis diarias deben aumentarse cada 2 semanas en incrementos de 20 mg/gk hasta la dosis diaria recomendada de 60 mg/kg (30 mg/kg b.i.d.). No se ha estudiado adecuadamente la efectividad de las dosis menores de 60 mg/kg/día. Los pacientes con peso corporal < 20 kg deben ser dosificados con la solución oral. Los pacientes con peso corporal mayor de 20 kg deben dosificarse con los comprimidos o con la solución oral. Solo se debe administrar comprimidos completos.

Pacientes adultos con deterioro de la función renal

La dosis del levetiracetam debe individualizarse de acuerdo al estado de la función renal del paciente. Las dosis recomendadas y los ajustes de las dosis para los adultos se muestran en la tabla 16. Para usar esta tabla de

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

dosificación, se necesita el cálculo de la depuración de creatinina (Clcr) del paciente en mL/min. La Clcr en mL/min puede estimarse de la determinación de la concentración sérica de la creatinina utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Clcr} = \frac{(140 - \text{edad [años]} \times \text{peso [kg]}) \times 0.8 \text{ en pacientes femeninos}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}}$$

**Tabla 16: Régimen de ajuste de dosis en pacientes adultos con deterioro de la función renal**

Grupo	Depuración de creatinina (mL/min)	Dosis (mg)	Frecuencia
Normal	>80	500 a 1,500	Cada 12 h
Leve	50-80	500 a 1,000	Cada 12 h
Moderada	30-50	250 a 750	Cada 12 h
Grave	<30	250 a 500	Cada 12 h
Insuficiencia renal Crónica terminal en Pacientes en diálisis -- 500 a 1,000			
			Cada 12 h <sup>1</sup>
<sup>1</sup> Después de la diálisis, se recomienda una dosis complementaria de 250 a 500 mg.			

Vía de Administración: Oral.

Interacciones: Ver Precauciones.

Efectos Adversos:

Eventos adversos neuropsiquiátricos

Convulsiones de inicio parcial

Adultos

En los adultos que presentan convulsiones de inicio parcial, el uso del levetiracetam está asociado con la ocurrencia de eventos adversos del sistema nervioso central que pueden clasificarse en las siguientes categorías: 1) somnolencia y fatiga, 2) dificultades para la coordinación y 3) anomalías de la conducta.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

En los estudios controlados en pacientes adultos con epilepsia que presentan convulsiones de inicio parcial, el 14.8% de los pacientes tratados con levetiracetam reportaron somnolencia en comparación con el 8.4% de los pacientes con el placebo. No hubo una clara respuesta a la dosis hasta con 3000 mg/día. En un estudio en el que no hubo titulación, aproximadamente el 45% de los pacientes que recibieron 4000 mg/día reportaron somnolencia. Se consideró la somnolencia como seria en el 0.3% de los pacientes tratados en comparación con el 0% de los pacientes en el grupo del placebo. Cerca del 3% de los pacientes tratados con levetiracetam descontinuaron el tratamiento debido a somnolencia en comparación con el 0.7% de los pacientes tratados con el placebo. En el 1.4% de los pacientes tratados y en el 0.9% de los pacientes con placebo, la dosis se redujo, mientras que el 0.3% de los pacientes tratados se hospitalizaron debido a la somnolencia.

En los estudios controlados de pacientes adultos con epilepsia que presentaban convulsiones de inicio parcial, el 14.7% de los pacientes tratados reportaron astenia en comparación con el 9.1% de los pacientes en placebo. El tratamiento se discontinuó en el 0.8% de los pacientes tratados en comparación con el 0.5% de los pacientes en placebo. La dosis se redujo en el 0.5% de los pacientes tratados y el 0.2% de los pacientes en placebo.

Un total de 3.4% de los pacientes tratados con levetiracetam presentaron dificultades para la coordinación (reportada como ataxia, marcha anormal o incoordinación) en comparación con el 1.6% de los pacientes en placebo. Un total de 0.4% de los pacientes en los estudios controlados descontinuaron el tratamiento con el levetiracetam debido a ataxia en comparación con el 0% de los pacientes en placebo. La dosis se redujo en el 0.7% de los pacientes tratados y el 0.2% de los pacientes en placebo debido a dificultad para la coordinación, mientras que uno de los pacientes tratados se hospitalizó debido a empeoramiento de la ataxia previa.

La somnolencia, la astenia y las dificultades para la coordinación se presentaron más frecuentemente dentro del periodo de las primeras 4 semanas del tratamiento.

En los estudios controlados en pacientes con epilepsia que presentan convulsiones de inicio parcial, 5 (0.7%) de los pacientes tratados con levetiracetam presentaron síntomas psicóticos en comparación con 1 (0.2%) de los pacientes con placebo. Dos (0.3%) de los pacientes tratados con levetiracetam se hospitalizaron y su tratamiento se discontinuó. Ambos eventos, reportados como psicosis, se desarrollaron durante la primera semana del tratamiento y se resolvieron entre 1 y 2 semanas después de la

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

descontinuación del tratamiento. Otros dos eventos, reportados como alucinaciones, se presentaron después de 1-5 meses y se resolvieron en 2-7 días mientras los pacientes permanecieron en tratamiento. En un paciente que presentó depresión psicótica dentro de un periodo de un mes, los síntomas se resolvieron en 45 días, mientras que el paciente continuaba con el tratamiento. Un total de 13.3% de los pacientes con levetiracetam presentaron otros síntomas conductuales (reportados como agresión, agitación, enojo, ansiedad, apatía, despersonalización, depresión, labilidad emocional, hostilidad, irritabilidad, etc.) en comparación al 6.2% de los pacientes con placebo. Aproximadamente, la mitad de estos pacientes reportaron estos eventos en las primeras 4 semanas. Un total de 1.7% de los pacientes tratados descontinuaron el tratamiento debido a estos eventos en comparación con el 0.2% de los pacientes en placebo. La dosis del tratamiento se redujo en un 0.8% de los pacientes tratados y en el 0.5% de los pacientes con placebo. Un total de 0.8% de los pacientes tratados tuvieron un evento conductual serio (en comparación con el 0.2% de los pacientes con placebo) y se hospitalizaron.

#### Pacientes pediátricos

En los pacientes pediátricos que presentaron convulsiones de inicio parcial, el levetiracetam se asoció con somnolencia, fatiga y anomalías del comportamiento.

En el estudio doble ciego, controlado en niños con epilepsia que presentaron convulsiones de inicio parcial, el 22.8% de los pacientes tratados con levetiracetam presentaron somnolencia en comparación con el 11.3% de los pacientes con placebo. El diseño de este estudio impidió la evaluación precisa de los efectos de dosis-respuesta. Ningún paciente discontinuó el tratamiento de la somnolencia. En aproximadamente el 3.0% de los pacientes tratados con levetiracetam y en el 3.1% de los pacientes tratados con el placebo, la dosis se redujo como resultado de la somnolencia.

Se reportó astenia en el 8.9% de los pacientes tratados con levetiracetam en comparación con el 3.1% de los pacientes tratados con placebo. Ningún paciente discontinuó el tratamiento por la astenia, pero la astenia llevó a una reducción de la dosis en el 3.0% de los pacientes tratados con levetiracetam en comparación con el 0% de los pacientes con placebo.

Un total de 37.6% de los pacientes tratados con levetiracetam presentaron síntomas conductuales (reportados como agitación, ansiedad, apatía, despersonalización, depresión, labilidad emocional, hostilidad, hiperquinesia, nerviosismo, neurosis y trastorno de la personalidad) en comparación con el 18.6% de los pacientes con placebo. Se reportó hostilidad en el 11.9% de los

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

pacientes tratados con el 6.2% de los pacientes con placebo. El nerviosismo se reportó en el 9.9% de los pacientes tratados con levetiracetam en comparación con el 2.1% de los pacientes tratados con placebo. Se reportó depresión en el 3.0% de los pacientes tratados con levetiracetam en comparación con el 1.0% de los pacientes tratados con placebo.

Un total de 3.0% de los pacientes tratados con levetiracetam descontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos psicóticos y no psicóticos en comparación con el 4.1% de los pacientes con placebo. En general, el 10.9% de los pacientes tratados con el levetiracetam presentaron síntomas conductuales asociados a la discontinuación o a la reducción de la dosis en comparación con el 6.2% de los pacientes con placebo.

#### Convulsiones mioclónicas

Durante el desarrollo clínico, el número de pacientes con convulsiones mioclónicas expuestos al levetiracetam fue considerablemente menor que el número con convulsiones parciales. Por lo tanto, fue más probable que hubiera un subreporte de ciertos eventos adversos en la población con convulsiones mioclónicas. En pacientes adultos y adolescentes que presentaron convulsiones mioclónicas, el levetiracetam se asoció con somnolencia y anomalías conductuales. Se espera que los eventos observados en los pacientes con convulsiones parciales se presenten en pacientes con EMJ.

En el estudio doble ciego, controlado en adultos y adolescentes con epilepsia mioclónica juvenil que presentaron convulsiones mioclónicas, el 11.7% de los pacientes tratados con levetiracetam presentaron somnolencia en comparación con el 1.7% de los pacientes con placebo. Ningún paciente discontinuó el tratamiento como resultado de la somnolencia. En el 1.7% de los pacientes tratados con el levetiracetam y en el 0% de los pacientes tratados con el placebo, la dosis se redujo como resultado de la somnolencia.

Se presentaron trastornos conductuales no psicóticos (reportados como agresión e irritabilidad) en el 5% de los pacientes tratados con levetiracetam en comparación con el 0% de los pacientes con placebo. Los trastornos del ánimo no psicóticos (reportados como ánimo deprimido, depresión y cambios del ánimo) ocurrieron en el 6.7% de los pacientes tratados con el levetiracetam en comparación con el 3.3% de los pacientes con placebo. Un total de 5.0% de los pacientes tratados con levetiracetam tuvieron una reducción de la dosis o descontinuaron el tratamiento debido a eventos conductuales o psiquiátricos (reportados como ansiedad, ánimo deprimido, depresión, irritabilidad y nerviosismo) en comparación con el 1.7% de los pacientes con placebo.

Convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Durante el desarrollo clínico, el número de pacientes con convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias expuestos al levetiracetam fue considerablemente menor que el número de pacientes con epilepsia parcial, descrita anteriormente. Como en los pacientes con convulsiones parciales, los síntomas conductuales parecieron estar asociadas con el tratamiento con el levetiracetam. Los trastornos de la marcha y la somnolencia también se describieron en el estudio sobre las convulsiones generalizadas primarias, pero no se encontró ninguna diferencia entre los grupos de tratamiento de placebo y del levetiracetam ni discontinuaciones apreciables. Aunque se puede esperar que los eventos relacionados al medicamento observados en los pacientes con convulsiones parciales se observen en los pacientes con epilepsia generalizada primaria (por ejemplo, somnolencia y trastorno de la marcha), esos eventos pudieron no ser observados debido al tamaño pequeño de la muestra.

En pacientes de 6 años de edad o mayores que presentaron convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias, el levetiracetam se asocia con anomalías de la conducta.

En el estudio doble ciego, controlado, en pacientes con epilepsia generalizada idiopática que presentaron convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias, la irritabilidad fue el evento adverso psiquiátrico más frecuentemente reportado, ocurriendo en el 6.3% de los pacientes tratados con levetiracetam en comparación con el 2.4% de los pacientes con placebo. Además, los trastornos conductuales no psicóticos (reportados como conducta anormal, agresión, trastorno de la conducta e irritabilidad) ocurrieron en el 11.4% de los pacientes tratados con levetiracetam en comparación con el 3.6% de los pacientes con placebo. De los pacientes tratados con levetiracetam que presentaron trastornos de la conducta no psicóticos, uno de los pacientes discontinuó el tratamiento debido a agresión. Los trastornos del ánimo no psicóticos (incluyendo el enojo, la apatía, la depresión, ánimo alterado, cambios del ánimo, negativismo y llanto fácil) ocurrieron en el 12.7% de los pacientes tratados con levetiracetam en comparación con el 8.3% de los pacientes con placebo. Ningún paciente tratado con levetiracetam se discontinuó ni tuvo ninguna reducción de la dosis como resultado de estos eventos. Un paciente presentó delirio que requirió disminución de la dosis del levetiracetam.

Un estudio a largo plazo, abierto, que examinó pacientes con diferentes formas de epilepsia generalizada primaria, junto con trastornos conductuales no psicóticos, 2 de 192 pacientes estudiados mostraron conductas semejantes a las psicóticas. En uno de los casos, la conducta se caracterizó por alucinaciones auditivas y pensamientos suicidas que llevaron a la

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

descontinuación del levetiracetam. El otro caso se describió como empeoramiento de la esquizofrenia previa y no llevó a la descontinuación del medicamento.

Convulsiones por retiro

Los medicamentos antiepilépticos, incluyendo al levetiracetam, deben ser retirados gradualmente para minimizar el potencial de aumento de frecuencia de las convulsiones.

Condición de venta: Venta bajo fórmula facultativa.

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

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los estudios farmacocinéticos presentados como evidencia del proceso de absorción para el producto de la referencia.**

### 3.2.6. MOTRIN® 800 mg RETARD

Expediente : 40514  
Radicado : 12078567  
Fecha : 2012/09/21  
Interesado : Pfizer S.A.S.  
Fabricante : Pfizer S.A. de C.V.

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene 800 mg de Ibuprofeno.

Forma farmacéutica: Tableta.

Indicaciones: Analgésico no esteroide, antiinflamatorio.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.
- Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.
- Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o AINEs.
- Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

- Disfunción hepática severa.

**Advertencias:**

- Tercer trimestre de embarazo y lactancia.
- Insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina <30 ml/ min)
- Insuficiencia hepática moderada.
- Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis mas bajas.
- El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

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

- Perfiles de disolución y concepto favorable para continuar con el trámite de renovación del registro sanitario.
- Aclaración de Acta de Comisión Revisora en donde fue aprobado el producto Motrin 800 mg Retard y cuál fue el número de norma farmacológica asignado.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los perfiles de disolución para continuar con el trámite de renovación del registro sanitario.

**Norma Farmacológica: 5.2.0.0.N10**

**3.2.7. LAMIVUDINA 150 mg**

Expediente : 20053625  
Radicado : 2012113271  
Fecha : 2012/09/21  
Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S.  
Fabricante : Blasiegel Industria y Comercio Ltda.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Lamivudina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de infecciones por VIH, asociado a otros antivirales.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad, pacientes menores de 3 meses, madre en periodo de lactancia.

**Precauciones y Advertencias:** Embarazo, pacientes con antecedentes de pancreatitis o insuficiencia renal o hepática, vigilar por la presencia de infecciones oportunistas y otras complicaciones del VIH, pacientes que requieran ánimo vigilante.

**Dosificación y Grupo Etario:**

Adultos: 300 mg de lamivudina por día, divididos en dos tomas, y asociados con 600 mg/día de zidovudina (repartida en dos tomas). Niños: 8 mg/kg/día de lamivudina, en dos tomas, hasta un máximo de 300 mg/día de lamivudina, asociada con 360 a 720 mg/m<sup>2</sup> de zidovudina por día (repartida en dos tomas). En pacientes adultos con función renal alterada se procede como sigue: cuando el clearance de creatinina (CC) se encuentra entre 50 y 30 mL/minuto, se sugiere una dosis inicial de 150 mg de lamivudina y una dosis de mantenimiento de 150 mg/día de lamivudina; cuando el CC se encuentra entre 30 y 5 mL/minuto, se sugiere una dosis inicial de 150 mg de lamivudina, pero no se recomiendan administraciones ulteriores de la droga; cuando el CC se encuentra por debajo de los 5 mL/minuto, no se recomienda la administración de lamivudina. En pacientes pediátricos con compromiso renal se debe reducir proporcionalmente la dosis de lamivudina de acuerdo con lo enunciado para adultos.

**Vía de administración:** Oral.

**Interacciones:** Trimetoprim sulfa, otros medicamentos que se eliminen por vía renal.

**Efectos Adversos:** En general es bien tolerada. Debido a que la lamivudina se usa generalmente asociada con zidovudina, se han registrado los siguientes eventos adversos que pueden ser adjudicados a la asociación o al estado patológico subyacente: pancreatitis, neuropatía periférica, malestar, fatiga, dolor abdominal, parestesia, exantema, cefalea, náusea, vómito, fiebre, diarrea. Pueden presentarse otros eventos debidos exclusivamente al componente zidovudina en la administración asociada.

**Condición de Venta:** Venta con fórmula médica.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los estudios farmacocinéticos como evidencia del proceso de absorción para el producto de la referencia.

### **3.2.8. TACROLIMUS 1 mg CÁPSULAS TACROLIMUS 5 mg CÁPSULAS**

Expediente : 20053627  
Radicado : 2012113296  
Fecha : 2012/09/21  
Interesado : Pfizer S.A.S.  
Fabricante : Strides Arcolab Limited.

Composición:

Cada cápsula contiene tacrolimus monohidrato equivalente a 1 mg de tacrolimus anhidro.

Cada cápsula contiene tacrolimus monohidrato equivalente a 5 mg de tacrolimus anhidro.

Forma farmacéutica: Cápsulas.

Indicaciones: Profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que recibieron trasplante alogénico de riñón, hígado o corazón. Tratamiento del rechazo de aloinjerto resistente a terapia con otros medicamentos inmunosupresores.

Contraindicaciones y Advertencias: Hipersensibilidad conocida a tacrolimus u otros macrólidos. Hipersensibilidad a cualquiera de los excipientes.

La inmunosupresión, puede dar como resultado, una susceptibilidad aumentada a la infección y el posible desarrollo de linfoma. Solamente los médicos experimentados en la terapia inmunosupresora y el manejo de los pacientes receptores de trasplantes de órganos deben prescribirlo. Puede causar nefro y neurotoxicidad cuando se usa en dosis altas. La hipertensión es un efecto adverso común de la terapia con tacrolimus. Se puede requerir terapia antihipertensiva. Puede causar hiperkalemia, deberán evitarse los

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

diuréticos ahorradores de potasio. Se debe administrar con precaución en pacientes con disfunción renal y hepática.

Dosificación y Grupo Etario:

Trasplante hepático

Profilaxis de rechazo de trasplante – adultos

El tratamiento con tacrolimus oral se debe iniciar a 0,10 – 0,20 mg/kg/día administrados como dos dosis divididas (por ejemplo, en la mañana y en la noche). La administración se debe iniciar aproximadamente 12 horas después de realizada la cirugía.

Si la dosis no se puede administrar por vía oral como resultado de la condición clínica del paciente, se debe iniciar terapia intravenosa con 0,01 – 0,05 mg/kg/día como infusión continua durante 24 horas.

Profilaxis de rechazo de trasplante – niños

Se debe administrar una dosis oral inicial de 0,30 mg/kg/día en dos dosis divididas (por ejemplo, en la mañana y en la noche). Si la condición clínica del paciente no permite la administración oral, se debe administrar una dosis inicial intravenosa de 0,05 mg/kg/día como infusión continua durante 24 horas.

Ajuste de la dosis durante el periodo post-trasplante en adultos y niños

Las dosis de tacrolimus usualmente se reducen en el periodo post-trasplante. En algunos casos es posible retirar la terapia inmunosupresora concomitante, de modo que permita monoterapia con tacrolimus. La mejoría post-trasplante de la condición del paciente puede alterar la farmacocinética del tacrolimus y podría requerirse ajustes adicionales de la dosis.

Tratamiento del rechazo – adultos y niños

Para el manejo de episodios de rechazo se han utilizado aumentos en la dosis de tacrolimus, tratamiento suplementario con corticoesteroides e introducción de ciclos de tratamiento cortos con anticuerpos monoclonales/policonales. Puede ser necesario reducir la dosis de tacrolimus si se observan signos de toxicidad (por ejemplo, reacciones adversas pronunciadas).

Para conversión a tacrolimus, se debe iniciar el tratamiento con la dosis oral recomendada para inmunosupresión primaria.

Trasplante renal

Profilaxis del rechazo de trasplante – adultos

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

La terapia oral con tacrolimus se debe iniciar a 0,20 – 0,30 mg/kg/día administrada como dos dosis divididas (por ejemplo, en la mañana y en la noche). La administración se debe iniciar dentro de las 24 horas siguientes a la terminación de la cirugía.

Si la dosis no se puede administrar por vía oral como resultado de la condición clínica del paciente, se debe iniciar terapia intravenosa a 0,05 – 0,10 mg/kg/día como infusión continua durante 24 horas.

#### Profilaxis de rechazo de trasplante – niños

Una dosis inicial oral de 0,30 mg/kg/día se debe administrar en dos dosis divididas (por ejemplo, en la mañana y en la noche). Si la condición clínica del paciente no permite su la administración oral, se debe administrar una dosis intravenosa inicial de 0,075–0,100 mg/kg/día como infusión continua durante 24 horas.

#### Ajuste de la dosis durante el periodo post-trasplante en adultos y niños

Las dosis de tacrolimus usualmente son reducidas durante el periodo post-trasplante. En algunos casos es posible retirar el tratamiento inmunosupresor concomitante, lo que conlleva a terapia dual basada en tacrolimus. La mejoría post-trasplante en la condición del paciente puede alterar la farmacocinética de tacrolimus y se pueden requerir ajustes adicionales de la dosis.

#### Terapia de rechazo – Adultos y niños

Para el manejo de episodios de rechazo se han utilizado aumentos en la dosis de tacrolimus, tratamiento suplementario con corticoesteroides e introducción de ciclos de tratamiento cortos de anticuerpos monoclonales/policonales. Puede ser necesario reducir la dosis de tacrolimus si se observan signos de toxicidad.

Durante la conversión a tacrolimus, el tratamiento se debe iniciar con la dosis oral recomendada para inmunosupresión primaria.

#### Trasplante cardiaco

##### Profilaxis del rechazo de trasplante – adultos

Tacrolimus se puede utilizar con inducción de anticuerpos (que permite el inicio posterior del tratamiento con tacrolimus) o como alternativa en pacientes clínicamente estables sin inducción de anticuerpos.

Después de la inducción de anticuerpos, se debe iniciar el tratamiento con tacrolimus oral a una dosis de 0,075 mg/kg/día administrados como dos dosis divididas (por ejemplo, en la mañana y en la noche). La administración se debe

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

iniciar dentro de los 5 días después de realizada la cirugía, tan pronto como la condición clínica del paciente se estabilice. Si la dosis no se puede administrar por vía oral como resultado de la condición clínica del paciente, se debe iniciar tratamiento intravenoso con 0,01 a 0,02 mg/kg/día como infusión continua durante 24 horas.

#### Profilaxis de rechazo de trasplante – niños

Tacrolimus se ha utilizado con o sin inducción de anticuerpos en trasplante cardiaco pediátrico. En pacientes sin inducción de anticuerpos, si el tratamiento con tacrolimus se iniciaba intravenosamente, la dosis inicial recomendada era 0,03 – 0,05 mg/kg/día como infusión continua de 24 horas para alcanzar concentraciones de tacrolimus en sangre total entre 15 - 25 ng/ml. Los pacientes se deben cambiar a terapia oral tan pronto como sea posible clínicamente, la primera dosis de la terapia oral debe ser de 0,30 mg/kg/día empezando a las 8 a 12 horas después de la interrupción del tratamiento intravenoso.

Después de la inducción de anticuerpos, si el tratamiento de tacrolimus se inicia por vía oral, la dosis inicial recomendada es 0,10 – 0,30 mg/kg/día administrado como dos dosis divididas (por ejemplo, en la mañana y en la noche).

#### Ajuste de la dosis durante el periodo post-trasplante en adultos y niños

Las dosis de tacrolimus usualmente son reducidas en el periodo post-trasplante. La mejoría post-trasplante en la condición del paciente puede alterar la farmacocinética de tacrolimus y puede requerirse ajustes adicionales de la dosis.

#### Terapia de rechazo – adultos y niños

Para el manejo de episodios de rechazo se ha utilizado aumento de las dosis de tacrolimus, tratamiento suplementario con corticoesteroides e introducción de ciclos cortos de anticuerpos monoclonales/policlonales.

En pacientes adultos convertidos a tacrolimus, una dosis inicial de 0,15 mg/kg/día se debe administrar en dos dosis divididas (por ejemplo, en la mañana y en la noche).

En pacientes pediátricos convertidos a tacrolimus, una dosis oral inicial de 0,20 – 0,30 mg/kg/día se debe administrar en dos dosis divididas (por ejemplo, en la mañana y en la noche).

Vía de administración: Oral.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Interacciones: Interacciones metabólicas

El Tacrolimus disponible sistémicamente se metaboliza a través del CYP3A4 hepático. También hay evidencia de metabolismo gastrointestinal a través del CYP3A4 de la pared intestinal. El uso concomitante de medicamentos o preparaciones a base de hierbas conocidas por inhibir o inducir el CYP3A4 puede afectar el metabolismo de tacrolimus, y por lo tanto aumentar o disminuir los niveles sanguíneos de tacrolimus. Por consiguiente, se recomienda monitorizar los niveles sanguíneos de tacrolimus cuando las sustancias que tienen el potencial de alterar el metabolismo de CYP3A se utilizan de forma concomitante y puede ser necesario ajustar la dosis de tacrolimus cuando se requiera con el fin de mantener una exposición similar a tacrolimus.

**Inhibidores del metabolismo**

Las siguientes sustancias han demostrado que pueden aumentar los niveles sanguíneos de tacrolimus:

Se han observado interacciones fuertes con agentes antifúngicos como ketoconazol, fluconazol, itraconazol y voriconazol, el antibiótico macrólido eritromicina o inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, ritonavir). El uso concomitante de estas sustancias puede requerir menores dosis de tacrolimus en casi todos los pacientes.

Con base en estudios in vitro, los siguientes medicamentos se pueden considerar potenciales inhibidores del metabolismo de tacrolimus: Bromocriptina, cortisona, dapsona, ergotamina, gestodeno, lidocaína, mefenitoína, miconazol, midazolam, nilvadipina, noretisterona, quinidina, tamoxifeno, troleandomicina.

Se ha reportado que el jugo de toronja puede aumentar el nivel sanguíneo de tacrolimus, y por lo tanto se debe evitar.

**Inductores del metabolismo**

Las siguientes sustancias han demostrado que pueden disminuir los niveles sanguíneos de tacrolimus:

Se han observado interacciones fuertes con rifampicina, fenitoína o Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), por lo cual se pueden requerir mayores dosis de tacrolimus en casi todos los pacientes. También se han observado interacciones clínicamente significativas con fenobarbital. Se ha demostrado que dosis de mantenimiento de corticoesteroides pueden reducir los niveles sanguíneos de tacrolimus.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Dosis elevadas de prednisona o metilprednisolona administradas para el tratamiento del rechazo agudo tienen el potencial de aumentar o disminuir su nivel sanguíneo.

Carbamazepina, metamizol e isoniazida tienen el potencial de disminuir las concentraciones de tacrolimus.

Efectos de tacrolimus en el metabolismo de otros medicamentos Tacrolimus es un inhibidor de CYP3A4, el uso concomitante de tacrolimus tanto con medicamentos que son metabolizados por el CYP3A4 puede afectar el metabolismo de estos medicamentos.

La vida media de ciclosporina se prolonga cuando se administra concomitantemente con tacrolimus. Además, pueden ocurrir efectos nefrotóxicos sinérgicos/aditivos. Por estas razones, no se recomienda la administración concomitante con ciclosporina y tacrolimus y se debe tener precaución cuando se administra tacrolimus a pacientes que previamente han recibido ciclosporina

Tacrolimus ha demostrado que puede aumentar el nivel sanguíneo de fenitoína.

Debido a que tacrolimus puede reducir el aclaramiento de anticonceptivos a base de esteroides llevando a una mayor exposición hormonal, se debe tener una especial precaución cuando se decidan los métodos anticonceptivos.

Los inmunosupresores pueden influir sobre la respuesta a la vacunación y la vacunación durante el tratamiento con tacrolimus puede ser menos eficaz. Se debe evitar el uso de vacunas vivas atenuadas.

Efectos Adversos: Entre los efectos adversos más comunes se encuentran:

Temblor, cefalea, diarrea, náuseas, Insuficiencia renal, condiciones hiperglucémicas, diabetes mellitus, hiperpotasemia, hipertensión.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

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

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

- Estudios Farmacocinéticos: Estudios de Bioequivalencia Open label, balanced, randomized, two-treatment, two-sequence, two-period, single dose, crossover oral bioequivalence study of Tacrolimus 5 mg capsules of Strides Arcolab Ltd., India and Prograf® capsules (containing Tacrolimus 5 mg), marketed by Astellas Pharma US Inc., Deerfield, IL 60015-2548, USA in normal, healthy, adult, male, human subjects under fasting condition.
- Perfiles de disolución comparativos entre Tacrolimus 1.0 mg y Tacrolimus 5.0 mg.
- Inserto basados en CDS versión 1.0 de Agosto de 2012
- Información para prescribir basados en CDS versión 1.0 de Agosto de 2012.
- Indicaciones.
- Contraindicaciones y Advertencias.

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

- Los estudios farmacocinéticos para la concentración de 5 mg como evidencia del proceso de absorción.
- Perfiles de disolución comparativos entre Tacrolimus 1.0 mg y Tacrolimus 5.0 mg.

Adicionalmente la Sala considera que el interesado debe incluir, en el ítem de indicaciones, el uso concomitante con corticosteroides. Por lo anterior, debe ajustar la información para prescribir y el inserto y reenviarlos para su evaluación.

**Indicaciones:** Profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que recibieron trasplante alogénico de riñón, hígado o corazón. Tratamiento del rechazo de aloinjerto resistente a terapia con otros medicamentos inmunosupresores.

**Contraindicaciones:** y **Advertencias:** Hipersensibilidad conocida a tacrolimus u otros macrólidos. Hipersensibilidad a cualquiera de los excipientes.

La inmunosupresión, puede dar como resultado, una susceptibilidad aumentada a la infección y el posible desarrollo de linfoma. Solamente los médicos experimentados en la terapia inmunosupresora y el manejo de los pacientes receptores de trasplantes de órganos deben prescribirlo.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Puede causar nefro y neurotoxicidad cuando se usa en dosis altas. La hipertensión es un efecto adverso común de la terapia con tacrolimus. Se puede requerir terapia antihipertensiva. Puede causar hiperkalemia, deberán evitarse los diuréticos ahorradores de potasio. Se debe administrar con precaución en pacientes con disfunción renal y hepática.

### 3.2.9. METOPROLOL TARTRATO 50 mg TABLETAS

Expediente : 19928905  
Radicado : 2012101304  
Fecha : 2012/08/29  
Interesado : Pentacoop S.A.  
Fabricante : Coaspharma S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 50 mg de metoprolol tartrato.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Antianginoso, antiarrítmico, antihipertensor.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al metoprolol y sus derivados, bloqueo aurículo ventricular de segundo y tercer grado, falla cardíaca no compensada, bradicardia sinusal clínicamente relevante, síndrome de seno enfermo, shock cardiogénico, desorden circulatorio arterial periférico severo, asma bronquial, broncoespasmo, hipoglicemia, acidosis metabólica, embarazo y lactancia. La interrupción abrupta del medicamento debe evitarse.

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

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

### 3.2.10. FLUTAMIDA 250 mg

Expediente : 20053464  
Radicado : 2012111684

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Fecha : 2012/09/19  
Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S.  
Fabricante : Blausiegel Industria y Comercio Ltda.

Composición: Cada tableta contiene 250 mg de flutamida.

Forma farmacéutica: Tableta.

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de cáncer de próstata.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Adminístrese con precaución en pacientes con enfermedad cardiaca. En tratamientos prolongados debe hacerse prueba de función hepática.

Precauciones y Advertencias: Funcionamiento hepático. En caso de ictericia o evidencia de daño hepático con ausencia de metástasis hepática (por punción biopsia) debe suspenderse la administración de flutamida.

Debe comunicarse al paciente que la flutamida se usa en forma concomitante con terapéutica de castración medicamentosa y que no puede interrumpir el tratamiento con ella sin consultar antes a su médico.

El producto está indicado solamente en pacientes masculinos.

Dosificación y Grupo Etario: Tres tomas diarias hasta un total de 750 mg/día.

Vía de administración: Vía oral.

Interacciones: Se ha observado prolongación del tiempo de protrombina en pacientes que habían recibido, por un largo período, terapéutica con anticoagulantes orales y luego se agregó flutamida. Deben por lo tanto ajustarse las dosis de anticoagulantes cuando se asocia la flutamida al tratamiento.

Casos de incremento en la concentración de teofilina en plasma han sido reportados en pacientes que reciben teofilina y flutamida de manera concomitante. La teofilina se metaboliza principalmente por CYP1A2, la cual es la enzima primaria responsable para la conversión de la flutamida a su metabolito activo, la 2-hidroxiflutamida.

Efectos Adversos: Las más frecuentes son: Ginecomastia y/o dolor a la palpación de las mamas, náuseas, vómito, aumento o pérdida del apetito,

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

insomnio, cansancio. También puede aparecer secreción de calostro, disminución de la libido, reducción espermática o disfunciones hepáticas. Estas manifestaciones son reversibles y desaparecen con la suspensión del tratamiento o reducción de la dosis.

Muy rara vez aparecen otros efectos secundarios: Digestivos, cardiocirculatorios, del sistema nervioso central o dermatológicos.

Condición de venta: Con fórmula médica.

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos como evidencia del proceso de absorción para el producto de la referencia.

**3.2.11. CARBAMAZEPINA 200 mg  
CARBAMAZEPINA 400 mg**

Expediente : 20045451  
Radicado : 12074870 / 2012023852 / 2012115614  
Fecha : 2012/09/10 - 2012/09/27  
Interesado : Whinthrop Pharmaceuticals de Colombia S.A.  
Fabricante : Mdley Industria Farmacéutica Ltda.

Composición:

Cada comprimido contiene carbamezepina 200 mg  
Cada comprimido contiene carbamezepina 400 mg

Forma farmacéutica: Comprimido

Indicaciones:

Anticonvulsivante, enfermedad maniáco depresiva, neuralgia del trigémino.

Contraindicaciones: Insuficiencia renal o hepática, embarazo; a menos que sea estrictamente necesario, lactancia. No debe administrarse concomitante con inhibidores de la MAO ni con alcohol. Adminístrese con precaución en

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

pacientes con glaucoma, enfermedad cardiovascular y en pacientes con trastornos sanguíneos.

**Precauciones y advertencias:**

Insuficiencia renal o hepática, embarazo; a menos que sea estrictamente necesario, lactancia. No debe administrarse concomitante con inhibidores de la MAO ni con alcohol. Adminístrese con precaución en pacientes con glaucoma, enfermedad cardiovascular y en pacientes con trastornos sanguíneos.

**Dosificación y grupo etario:**

Epilepsia y estados convulsivos, vía oral

Menores de 6 años: 10 a 20 mg/kg/día BID o TID. Incrementos semanales se realizan hasta alcanzar una respuesta satisfactoria, esta generalmente se alcanza con dosis menores a 35 mg/kg.

De 6 a 12 años: Dosis inicial 100-200 mg BID. Incremento semanal hasta alcanzar el efecto deseado. No deberían excederse los 1000 mg diarios.

Mayores de 12 años: La dosis es la misma que la de adultos. Máximo 1000 mg al día.

Adultos: Dosis inicial de 200 mg BID el primer día. Aumentar la dosis gradualmente en incrementos de 200 mg en régimen TID o QID. Máximo 1200 mg/día.

Nota: No se debe exceder de 25 mg/kg/24 horas.

Neuralgia del trigémino: 100 mg BID el primer día, esta dosis puede incrementarse hasta en 200 mg/día (100 mg BID) hasta alcanzar la supresión del dolor. No exceder de 1200 mg/día.

La dosis pediátrica para neuralgia del trigémino no ha sido establecida.

El control del dolor en la mayoría de pacientes se obtiene con 400-800 mg diarios, ensayos en la disminución de la dosis al nivel mínimo efectivo o su suspensión deben realizarse cada tres meses.

Condición de venta: Venta bajo fórmula facultativa.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Acta No. 30 de 2012 numeral 3.2.19, con el fin de continuar con el proceso de evaluación farmacológica de

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

los estudios farmacocinéticos de los productos de la referencia en las concentraciones de 200 mg y 400 mg.

Mediante radicado 2012023852 / 2012115614 de fecha 2012/09/27, el interesado da respuesta al auto No. 2012005536 generado por el concepto del Acta No. 30 de 2012, del mismo modo informa que la respuesta fue enviada a Comisión Revisora con radicado 12074870.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los estudios farmacocinéticos con la presentación de 400 mg y los perfiles de disolución de las concentraciones de 200 mg y 400 mg.

### 3.2.12. ANASTROZOL

Expediente : 20053539  
Radicado : 2012112643  
Fecha : 2012/09/21  
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S.  
Fabricante : Eurofarma Laboratorios S.A.

Composición: Cada comprimido recubierto de anastrozol contiene 1 mg de anastrozol.

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto.

Indicaciones: Tratamiento del cáncer de mama inicial en mujeres postmenopáusicas. Reducción de la incidencia del cáncer de mama contralateral en pacientes tratadas con Anastrozol como terapia adyuvante del cáncer de mama inicial.

Tratamiento de cáncer de mama avanzado en mujeres postmenopáusicas.

Contraindicaciones: Anastrozol está contraindicado:

- Durante la gestación o lactancia.
- En pacientes con hipersensibilidad al Anastrozol o a otros componentes de la fórmula.
- Anastrozol no debe ser suministrado a mujeres premenopáusicas.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Precauciones y Advertencias:** No se recomienda el uso de Anastrozol en niños porque la seguridad y la eficacia no están determinados en éste grupo de pacientes. El Anastrozol no fue investigado en pacientes con insuficiencia renal o hepática severa. El riesgo/beneficio potencial para tales pacientes debe ser cuidadosamente evaluado antes de la administración de Anastrozol.

**Uso durante el embarazo y lactancia.**

El Anastrozol está contra-indicado durante el embarazo y la lactancia.

**Dosificación y Grupo Etario:** Adultos (incluyendo adultos mayores): 1 mg por vía oral una vez al día.

**Niños:** No se recomienda el uso de Anastrozol en niños.

**Insuficiencia renal:** No se recomienda ninguna alteración posológica.

**Insuficiencia hepática:** No se recomienda ninguna alteración posológica.

La experiencia clínica con sobredosis accidental de Anastrozol es limitada. No existen reportes donde el paciente haya tomado dosis superiores a 60 mg. No se observaron efectos tóxicos ni efectos adversos clínicamente relevantes. Se observó toxicidad aguda en animales con dosis superiores a 45 mg/kg (equivalente a 2,7 g). Se realizaron estudios clínicos con varias dosis de Anastrozol: Hasta 60 mg en dosis única, administrada a voluntarios normales de sexo masculino, y hasta 10 mg por día, administrados a mujeres en la postmenopausia con cáncer de mama avanzado. Esas dosis fueron bien toleradas. No se determinó una dosis única de Anastrozol que resulte en síntomas que puedan poner en riesgo la vida.

No existe ningún antídoto específico contra la sobredosis y el tratamiento debe ser sintomático. En el tratamiento de una sobredosis se debe considerar la posibilidad de que múltiples agentes puedan ser tomados. Se puede inducir vómito, si el paciente está despierto. La diálisis puede ser útil, porque el Anastrozol no presenta una elevada adhesión a proteínas. Están indicadas medidas generales de soporte, incluyendo el monitoreo frecuente de los signos vitales y la observación estricta del paciente.

**Vía de administración:** Oral.

**Interacciones:** Los estudios de interacción clínica con antipirina y cimetidina indican que es improbable que la administración simultánea de Anastrozol y otras drogas resulte en interacciones entre medicamentos clínicamente significativas mediadas por el citocromo P450. Una revisión de base de datos

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA





de los estudios clínicos sobre la seguridad no evidenció interacciones clínicamente significativas en pacientes tratados con Anastrozol que también recibieron otras drogas generalmente prescritas. No se presentaron interacciones clínicamente significativas con bifosfonatos. Tamoxifeno y/u otros tratamientos con estrógeno no deben ser administrados simultáneamente con Anastrozol, porque podría disminuir su acción farmacológica.

Efectos Adversos: El Anastrozol generalmente es bien tolerado. Las reacciones adversas han sido de leves a moderadas, con pocas suspensiones de tratamiento por reacciones indeseables.

Las reacciones observadas fueron:

<b>Incidencia</b>	<b>Sistema</b>	<b>Reacción Adversa</b>
Muy comunes ( $\geq$ 10%)	Vascular	Enrojecimientos**
Comunes ( $\geq$ 1% e $<$ 10%)	General Musculoesquelético, tejido conjuntivo y óseo Sistema reproductor y mamario Piel y tejido subcutáneo Gastrointestinal Sistema nervoso	Astenia** Dolor en las articulaciones/ enrojecimiento** Resecamiento vaginal** Debilitamiento del cabello**/ Rash** Náusea y diarrea** Cefalea**
Raras ( $\geq$ 0,1% e $<$ 1%)	Sistema reproductor y mamario Metabolismo y nutrición Gastrointestinal Sistema nervoso	Sangrado vaginal* Anorexia**/ hipercolesterolemia** Vómito** Somnolencia**
Muy raras ( $<$ 0,01%)	Piel y tejido subcutáneo	Eritema multiforme / Síndrome de Stevens-Johnson

\*\*Las reacciones adversas fueron principalmente leves o moderadas, excepto la anorexia que fue leve.  
\*Después de cambiar de un tratamiento hormonal a un tratamiento con Anastrozol, se presentó poco frecuentemente y durante las primeras semanas, sangrado vaginal principalmente en las pacientes con cáncer de mama avanzado. Se el sangrado persiste, considere una valoración adicional.

Raramente fue reportada una elevación de gama-GT y de fosfatasa alcalina ( $\geq$  0,1% y  $<$  1%). No se estableció una reacción causal para esas alteraciones.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Condición de venta: Venta bajo prescripción médica.

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

- Evaluación farmacológica.
- Estudios Farmacocinéticos.
- Inserto.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar la evaluación farmacológica, el inserto y los estudios farmacocinéticos como evidencia del proceso de absorción, para el producto de la referencia.

**Composición:** Cada comprimido recubierto de anastrozol contiene 1 mg de anastrozol.

**Forma farmacéutica:** Comprimido recubierto.

**Indicaciones:** Tratamiento del cáncer de mama inicial en mujeres postmenopáusicas. Reducción de la incidencia del cáncer de mama contralateral en pacientes tratadas con Anastrozol como terapia adyuvante del cáncer de mama inicial.

**Tratamiento de cáncer de mama avanzado en mujeres postmenopáusicas.**

**Contraindicaciones:** Anastrozol está contraindicado:

- Durante la gestación o lactancia.
- En pacientes con hipersensibilidad al Anastrozol o a otros componentes de la fórmula.
- Anastrozol no debe ser suministrado a mujeres premenopáusicas.

**Precauciones y Advertencias:** No se recomienda el uso de Anastrozol en niños porque la seguridad y la eficacia no están determinados en éste grupo de pacientes. El Anastrozol no fue investigado en pacientes con insuficiencia renal o hepática severa. El riesgo/beneficio potencial para tales pacientes debe ser cuidadosamente evaluado antes de la administración de Anastrozol.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Uso durante el embarazo y lactancia.**

**El Anastrozol está contra-indicado durante el embarazo y la lactancia.**

**Dosificación y Grupo Etario: Adultos (incluyendo adultos mayores): 1 mg por vía oral una vez al día.**

**Niños: No se recomienda el uso de Anastrozol en niños.**

**Insuficiencia renal: No se recomienda ninguna alteración posológica.**

**Insuficiencia hepática: No se recomienda ninguna alteración posológica.**

La experiencia clínica con sobredosis accidental de Anastrozol es limitada. No existen reportes donde el paciente haya tomado dosis superiores a 60 mg. No se observaron efectos tóxicos ni efectos adversos clínicamente relevantes. Se observó toxicidad aguda en animales con dosis superiores a 45 mg/kg (equivalente a 2,7 g). Se realizaron estudios clínicos con varias dosis de Anastrozol: Hasta 60 mg en dosis única, administrada a voluntarios normales de sexo masculino, y hasta 10 mg por día, administrados a mujeres en la postmenopausia con cáncer de mama avanzado. Esas dosis fueron bien toleradas. No se determinó una dosis única de Anastrozol que resulte en síntomas que puedan poner en riesgo la vida.

No existe ningún antídoto específico contra la sobredosis y el tratamiento debe ser sintomático. En el tratamiento de una sobredosis se debe considerar la posibilidad de que múltiples agentes puedan ser tomados. Se puede inducir vómito, si el paciente está despierto. La diálisis puede ser útil, porque el Anastrozol no presenta una elevada adhesión a proteínas. Están indicadas medidas generales de soporte, incluyendo el monitoreo frecuente de los signos vitales y la observación estricta del paciente.

**Vía de administración: Oral.**

**Interacciones:** Los estudios de interacción clínica con antipirina y cimetidina indican que es improbable que la administración simultánea de Anastrozol y otras drogas resulte en interacciones entre medicamentos clínicamente significativas mediadas por el citocromo P450. Una revisión de base de datos de los estudios clínicos sobre la seguridad no evidenció interacciones clínicamente significativas en pacientes tratados con Anastrozol que también recibieron otras drogas generalmente prescritas. No se presentaron interacciones clínicamente significativas con bifosfonatos. Tamoxifeno y/u otros tratamientos con estrógeno no deben

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

ser administrados simultáneamente con Anastrozol, porque podría disminuir su acción farmacológica.

**Efectos Adversos:** El Anastrozol generalmente es bien tolerado. Las reacciones adversas han sido de leves a moderadas, con pocas suspensiones de tratamiento por reacciones indeseables.

Las reacciones observadas fueron:

Incidencia	Sistema	Reacción Adversa
<b>Muy comunes (<math>\geq 10\%</math>)</b>	<b>Vascular</b>	<b>Enrojecimientos**</b>
<b>Comunes (<math>\geq 1\%</math> e <math>&lt; 10\%</math>)</b>	<b>General Musculoesquelético, tejido conjuntivo y óseo Sistema reproductor y mamario Piel y tejido subcutáneo Gastrointestinal Sistema nervoso</b>	<b>Astenia** Dolor en las articulaciones/ enrojecimiento** Resecamiento vaginal** Debilitamiento del cabello**/ Rash** Náusea y diarrea** Cefalea**</b>
<b>Raras (<math>\geq 0,1\%</math> e <math>&lt; 1\%</math>)</b>	<b>Sistema reproductor y mamario Metabolismo y nutrición Gastrointestinal Sistema nervoso</b>	<b>Sangrado vaginal* Anorexia**/ hipercolesterolemia** Vómito** Somnolencia**</b>
<b>Muy raras (<math>&lt; 0,01\%</math>)</b>	<b>Piel y tejido subcutáneo</b>	<b>Eritema multiforme / Síndrome de Stevens-Johnson</b>

\*\*Las reacciones adversas fueron principalmente leves o moderadas, excepto la anorexia que fue leve.

\*Después de cambiar de un tratamiento hormonal a un tratamiento con Anastrozol, se presentó poco frecuentemente y durante las primeras semanas, sangrado vaginal principalmente en las pacientes con cáncer de mama avanzado. Se el sangrado persiste, considere una valoración adicional.

Raramente fue reportada una elevación de gama-GT y de fosfatasa alcalina ( $\geq 0,1\%$  y  $< 1\%$ ). No se estableció una reacción causal para esas alteraciones.

**Condición de venta: Venta bajo prescripción médica.**

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

## Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

### 3.2.13. ANASTROZOL 1 mg

Expediente : 20053463  
Radicado : 2012111680  
Fecha : 2012/09/19  
Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S.  
Fabricante : Blausiegel Industria y Comercio Ltda.

Composición: Cada tableta contiene 1 mg de Anastrozol.

Forma farmacéutica: Tableta con recubrimiento

Indicaciones: Tratamiento adyuvante del cáncer de mama incipiente en mujeres postmenopáusicas con receptores hormonales positivos tratamiento adyuvante del cáncer de mama incipiente en mujeres postmenopáusicas con receptores hormonales positivos que han recibido un tratamiento adyuvante con el tamoxifeno durante 2 a 3 años. Tratamiento adyuvante del cáncer de mama avanzado en mujeres postmenopáusicas. No se ha demostrado la eficacia de anastrozol en pacientes con receptores de estrógeno negativos, a menos que hayan presentado previamente una respuesta clínica positiva al tamoxifeno.

Contraindicaciones: En mujeres premenopáusicas, durante el embarazo y/o la lactancia, en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina inferior a 20 mL/minuto), en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, en pacientes con hipersensibilidad conocida al anastrozol o a cualquiera de los excipientes. Los tratamientos a base de estrógenos no deben administrarse en forma concomitante con el producto pues podrían anular el efecto farmacológico de este último.

Precauciones y Advertencias: EL producto no se recomienda en niños, dado que no se han establecido su seguridad y su eficacia en este grupo de pacientes. En caso de duda acerca del estado hormonal de una paciente, es preciso definir su situación con respecto a la menopausia por medios bioquímicos. No se dispone de información que respalde la seguridad de la utilización de Anastrozol en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa o en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina inferior a 20 mL/minuto). En las mujeres con osteoporosis o que presentan un riesgo elevado de osteoporosis, debe efectuarse una valoración formal de la densidad mineral ósea mediante una densitometría ósea (por ejemplo, DEXA)

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

al principio del tratamiento y luego, periódicamente. Debe emprenderse la prevención o el tratamiento de la osteoporosis, según convenga, con una supervisión cuidadosa. No se dispone de información sobre el uso del anastrozol junto con análogos de la LHRH. Esta combinación no debe emplearse fuera del marco de estudios clínicos. Como el Anastrozol reduce las concentraciones circulantes de estrógenos, puede provocar una disminución de la densidad mineral ósea y un posible aumento consiguiente del riesgo de fractura. Puede considerarse el uso de bisfosfonatos, ya que podrían detener la pérdida de densidad mineral ósea causada por el anastrozol en las mujeres posmenopáusicas.

Dosificación y Grupo Etario: Una tableta de 1 mg por vía oral una vez al día.

Vía de administración: Vía oral.

Interacciones: Medicamentos que contengan estrógenos. El tamoxifeno no debe administrarse junto con el producto, ya que podría disminuir su actividad farmacológica.

Efectos Adversos: Las más comunes son: sofocación, sequedad vaginal, debilitamiento del cabello, astenia, somnolencia, dolor de cabeza, erupciones cutáneas, alteraciones gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos y diarrea). En ocasiones se ha observado aumento del colesterol y en pacientes con metástasis hepática u ósea, aumento de la fosfatasa alcalina y la gamma glutanol transpeptidasa.

Condición de venta: Con fórmula médica.

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar la documentación con la traducción del estudio del portugués al español, según decreto 677 de 1995.

### 3.2.14. GABALIN 150 mg CÁPSULAS GABALIN 75 mg CÁPSULAS

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Expediente : 20047164  
Radicado : 12080752  
Fecha : 2012/09/28  
Interesado : Garmisch Pharmaceutical. S.A.  
Fabricante : Colompack S.A.

**Composición:**

Cada cápsula contiene 150 mg de pregabalina  
Cada cápsula contiene 75 mg de pregabalina.

Forma farmacéutica: Cápsulas.

Indicaciones: Coadyuvante de convulsiones parciales, con o sin generalización secundaria, en pacientes a partir de los doce (12) años de edad. Tratamiento del dolor neuropático periférico en adultos. Síndrome de fibromialgia. Para el manejo del trastorno de la ansiedad generalizada.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a la pregabalina o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias: Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, con deficiencia de Lapp lactasa o con mala absorción de glucosa - galactosa, no deben tomar este medicamento. De acuerdo a la práctica clínica actual, ciertos pacientes diabéticos que ganen peso durante el tratamiento con pregabalina, pueden precisar un ajuste de la mediación hipoglucemiante. El tratamiento con pregabalina se ha asociado a mareos y somnolencia, lo cual podría incrementar los casos de lesiones accidentales (caídas) en la población anciana.

Dosificación y grupo etario: El rango de dosis es de 150 mg a 60 mg al día. Dividiendo su administración en dos o tres tomas. La pregabalina se puede administrar con o sin alimentos.

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 Acta No. 35 de 2012 numeral 3.2.1., con el fin de continuar con la aprobación de los estudios Farmacocinéticos para los productos de la referencia en las concentraciones de 150 mg y 75 mg.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria, recomienda aceptar los estudios farmacocinéticos para la concentración de 150 mg, y los perfiles de disolución para la concentración de 75 mg, para los productos de la referencia.

### 3.2.15. FENTANILO TDS AMARIN

Expediente : 20048040  
Radicado : 2012055094 / 2012122506  
Fecha : 2012/10/16  
Interesado : Humax Pharmaceutical S.A  
Fabricante : Laboratorios Beta S.A.

Composición: El sistema de administración transdermal consiste en:

1. Lámina transparente de soporte (backing)
2. Una matriz adhesiva compuesta por fentanilo (principio activo), alcohol láurico, polímero acrílico neutro, y polímero acrílico carboxílico.
3. Una lámina de despegue.

Cada sistema de administración transdermal contiene la siguiente cantidad de Fentanilo (Principio activo)

Potencia (dosis) (µg/h)	Contenido de fentanilo (mg)
25	4.8
50	9.6
75	14.4
100	19.2

Forma farmacéutica: Sistema de liberación transdermal

Indicaciones:

Tratamiento del dolor crónico o intratable, que no puede ser manejado con antiinflamatorios no esteroides o analgésicos no opiáceos y que se precisa analgesia con opiáceos.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida al fentanilo o a los adhesivos del parche.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

- Dolor agudo post-operatorio.
- Dolor leve o intermitente que responda a terapia no opiácea.

Precauciones y Advertencias: Como ocurre con los opiáceos más potentes, algunos enfermos pueden experimentar una depresión respiratoria significativa con Fentanilo TDS; por lo cual se debe estar atento ante la posible aparición de este cuadro. La depresión respiratoria puede persistir después de retirar el parche Fentanilo TDS debido a la caída progresiva de los niveles de fentanilo en sangre.

La incidencia de depresión respiratoria aumenta con la dosis de Fentanilo TDS. En pacientes que están recibiendo opiáceos, la dosis de inicio de Fentanilo TDS debería ser 25 µg /h. Las dosis de 50 µg /h, 75 µg /h y 100 µg /h deberían ser sólo usadas en pacientes que están bajo terapia con opiáceos, y por lo tanto tienen tolerancia a los efectos de estos agentes.

Enfermedad pulmonar crónica.

Fentanilo TDS puede provocar reacciones adversas más graves en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o de otra naturaleza. Los opiáceos pueden provocar hipoventilación y aumentar la resistencia de las vías aéreas.

Abuso

Tras la administración repetida de opiáceos puede aparecer tolerancia a los efectos de estas drogas y dependencia física y psicológica.

Aumento de la presión intracraneana

Fentanilo TDS se debe administrar con cautela a los pacientes más vulnerables a los efectos de la retención de CO<sub>2</sub>, como son aquellos con hipertensión endocraneana, traumatismo severo de cráneo, alteraciones de conciencia o coma. Fentanilo TDS también debe administrarse con prudencia en caso de tumores cerebrales.

Enfermedad cardíaca

El fentanilo puede producir bradicardia y por este motivo, debe administrarse con precaución en caso de pacientes con bradiarritmias.

Hipertermia/exposición a calor externo

De acuerdo con un modelo farmacocinético, la concentración sérica de fentanilo se eleva aproximadamente en un tercio cuando la temperatura de la piel aumenta a 40° C. Por eso, conviene vigilar los efectos secundarios de tipo opiáceo que pueden sobrevenir en los pacientes con fiebre y ajustar la dosis de

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Fentanilo TDS, según sea necesario. Debe evitarse la aplicación de fuente directa de calor externo sobre el lugar de administración de Fentanilo TDS, del tipo de almohadillas eléctricas, camas con agua caliente, lámparas de calor, baños solares intensivos, saunas y bañeras de tipo jacuzzi.

#### Pacientes ancianos

Datos provenientes de estudios con fentanilo intravenoso sugieren que los ancianos muestran un menor aclaramiento del fármaco, una semivida prolongada y que son más sensibles a la medicación que los jóvenes. Por lo tanto, resulta necesario tener precaución con los pacientes ancianos y descartar cualquier signo de toxicidad por el fentanilo; en caso que esto ocurra debe reducirse la dosis.

#### Pacientes pediátricos.

No se conoce la seguridad ni la eficacia de fentanilo TDS en niños.

#### Embarazo

No se conoce la seguridad del fentanilo en el embarazo. Por este motivo, no se debe administrar Fentanilo TDS a mujeres gestantes, a menos que, en opinión del médico, los posibles beneficios sean mayores que los riesgos para el feto. Fentanilo TDS no está recomendado para analgesia durante el parto.

#### Lactancia

El fentanilo se elimina en la leche materna. Por este motivo, no se recomienda administrar fentanilo TDS durante la lactancia.

#### Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad

No hay evidencias de mutagenicidad en estudios llevados a cabo “in vivo” e “in vitro” con fentanilo. Debido a que no se han llevado a cabo estudios a largo plazo con fentanilo no se conoce su potencial carcinogénico. En estudios experimentales, el fentanilo ha mostrado causar un deterioro de la fertilidad, pero no hay evidencias de efectos teratogénicos.

Fentanilo TDS no debería ser indicado a menores de 12 años ni a pacientes con un peso corporal menor de 50 kg.

Fentanilo TDS no debe utilizarse para el tratamiento del dolor agudo postoperatorio, ya que no se puede ajustar la dosis durante el corto intervalo que dura el dolor y, además, puede ocurrir hipoventilación, complicando la evolución paciente.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Los pacientes que hayan experimentado reacciones adversas peligrosas deben ser vigilados durante periodos de hasta 24 horas después de suspender Fentanilo TDS.

Fentanilo TDS debe mantenerse fuera del alcance de los niños, antes y después de su uso.

Fentanilo TDS debería ser prescrito sólo por profesionales familiarizados con el empleo de opiáceos potentes.

El uso concomitante de otros depresores del SNC (incluyendo otros opiáceos, agentes sedantes y/o hipnóticos, relajantes musculares, bebidas alcohólicas, etc.) puede ocasionar un efecto aditivo sobre el estado de conciencia, la respiración y/o la tensión arterial. En tales circunstancias debe evaluarse la posibilidad de reducir las dosis individuales de cada agente.

#### Dosificación y Grupo Etario:

La dosis de Fentanilo TDS debe ser siempre individualizada, teniendo en cuenta las condiciones clínicas del paciente. La respuesta al tratamiento, y por lo tanto la dosis a administrar, se valorará a intervalos regulares luego de comenzar el mismo.

Fentanilo TDS debe aplicarse en zonas intactas de la piel del tronco o del brazo. La piel debe estar completamente seca antes de aplicar el parche.

Fentanilo TDS se recambia cada 72 horas. Después de cada período de 72 horas, se procede a despegar el parche en uso y a aplicar uno nuevo, según necesidad, en un área de piel diferente. Deben transcurrir varios días hasta aplicar un nuevo parche en la misma área de piel.

#### 1) Elección de la dosis inicial

La dosis inicial de Fentanilo TDS depende del empleo previo de opiáceos por parte del paciente, de su estado general y del diagnóstico clínico que motivó la indicación.

- En los pacientes que no han recibido nunca tratamiento opiáceo, se recomienda iniciar el tratamiento con la potencia más baja de Fentanilo TDS, es decir, 25 µg/hora.
- En pacientes con tolerancia a los opiáceos se recomienda seguir las siguientes recomendaciones:
  - a) se debe estimar la dosis del analgésico administrada durante las 24 horas previas.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

b) esta cantidad se transforma en la dosis equianalgésica de morfina, utilizando la Tabla 1. Todas las dosis IM y orales de esta gráfico se consideran equivalentes a 10 mg de morfina IM, en cuanto a su efecto analgésico.

**Pacientes con enfermedad hepática**

Enfermos con alteración funcional hepática deben ser vigilados cuidadosamente para descartar signos de toxicidad, reduciendo, si es necesario, la dosis empleada de Fentanilo TDS.

**Pacientes con enfermedad renal**

Todo paciente con alteración de la función renal que reciba Fentanilo TDS, debe ser vigilado cuidadosamente para descartar signos de toxicidad, reduciendo la dosis, si fuera necesario.

**Pacientes ancianos:** La cinética de Fentanilo TDS no ha sido estudiada en pacientes ancianos, pero existen reportes con fentanilo intravenoso que indican que la depuración del fármaco puede estar reducida y su vida media prolongada en este grupo etario.

**Condición de venta:** Venta bajo fórmula retenida.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2012007010 generado por el concepto del Acta No. 42 de 2012 numeral 3.2.7, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia en las concentraciones de 25 µg/h, 50 µg/h, 75 µg/h, 100 µg/h.

- Evaluación farmacológica.
- Estudios Farmacocinéticos.
- Inserto versión 01v, abril 2012.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar para el producto de la referencia en las concentraciones de 25 µg/h, 50 µg/h, 75 µg/h, 100 µg/h.

- **La evaluación farmacológica.**
- **Los estudios Farmacocinéticos.**
- **El Inserto versión 01v, abril 2012.**

**Composición:** El sistema de administración transdermal consiste en:

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

1. Lámina transparente de soporte (backing)
2. Una matriz adhesiva compuesta por fentanilo (principio activo), alcohol láurico, polímero acrílico neutro, y polímero acrílico carboxílico.
3. Una lámina de despegue.

Cada sistema de administración transdermal contiene la siguiente cantidad de Fentanilo (Principio activo)

Potencia (dosis) ( $\mu\text{g}/\text{h}$ )	Contenido de fentanilo (mg)
25	4.8
50	9.6
75	14.4
100	19.2

Forma farmacéutica: Sistema de liberación transdermal

**Indicaciones:**

Tratamiento del dolor crónico o intratable, que no puede ser manejado con antiinflamatorios no esteroides o analgésicos no opiáceos y que se precisa analgesia con opiáceos.

**Contraindicaciones:**

- Hipersensibilidad conocida al fentanilo o a los adhesivos del parche.
- Dolor agudo post-operatorio.
- Dolor leve o intermitente que responda a terapia no opiácea.

**Precauciones y Advertencias:** Como ocurre con los opiáceos más potentes, algunos enfermos pueden experimentar una depresión respiratoria significativa con Fentanilo TDS; por lo cual se debe estar atento ante la posible aparición de este cuadro. La depresión respiratoria puede persistir después de retirar el parche Fentanilo TDS debido a la caída progresiva de los niveles de fentanilo en sangre.

La incidencia de depresión respiratoria aumenta con la dosis de Fentanilo TDS. En pacientes que están recibiendo opiáceos, la dosis de inicio de Fentanilo TDS debería ser 25  $\mu\text{g}/\text{h}$ . Las dosis de 50  $\mu\text{g}/\text{h}$ , 75  $\mu\text{g}/\text{h}$  y 100  $\mu\text{g}/\text{h}$  deberían ser sólo usadas en pacientes que están bajo terapia con opiáceos, y por lo tanto tienen tolerancia a los efectos de estos agentes.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

#### **Enfermedad pulmonar crónica.**

Fentanilo TDS puede provocar reacciones adversas más graves en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o de otra naturaleza. Los opiáceos pueden provocar hipoventilación y aumentar la resistencia de las vías aéreas.

#### **Abuso**

Tras la administración repetida de opiáceos puede aparecer tolerancia a los efectos de estas drogas y dependencia física y psicológica.

#### **Aumento de la presión intracraneana**

Fentanilo TDS se debe administrar con cautela a los pacientes más vulnerables a los efectos de la retención de CO<sub>2</sub>, como son aquellos con hipertensión endocraneana, traumatismo severo de cráneo, alteraciones de conciencia o coma. Fentanilo TDS también debe administrarse con prudencia en caso de tumores cerebrales.

#### **Enfermedad cardíaca**

El fentanilo puede producir bradicardia y por este motivo, debe administrarse con precaución en caso de pacientes con bradiarritmias.

#### **Hipertermia/exposición a calor externo**

De acuerdo con un modelo farmacocinético, la concentración sérica de fentanilo se eleva aproximadamente en un tercio cuando la temperatura de la piel aumenta a 40° C. Por eso, conviene vigilar los efectos secundarios de tipo opiáceo que pueden sobrevenir en los pacientes con fiebre y ajustar la dosis de Fentanilo TDS, según sea necesario. Debe evitarse la aplicación de fuente directa de calor externo sobre el lugar de administración de Fentanilo TDS, del tipo de almohadillas eléctricas, camas con agua caliente, lámparas de calor, baños solares intensivos, saunas y bañeras de tipo jacuzzi.

#### **Pacientes ancianos**

Datos provenientes de estudios con fentanilo intravenoso sugieren que los ancianos muestran un menor aclaramiento del fármaco, una semivida prolongada y que son más sensibles a la medicación que los jóvenes. Por lo tanto, resulta necesario tener precaución con los pacientes ancianos y descartar cualquier signo de toxicidad por el fentanilo; en caso que esto ocurra debe reducirse la dosis.

#### **Pacientes pediátricos.**

No se conoce la seguridad ni la eficacia de fentanilo TDS en niños.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

## **Embarazo**

No se conoce la seguridad del fentanilo en el embarazo. Por este motivo, no se debe administrar Fentanilo TDS a mujeres gestantes, a menos que, en opinión del médico, los posibles beneficios sean mayores que los riesgos para el feto. Fentanilo TDS no está recomendado para analgesia durante el parto.

## **Lactancia**

El fentanilo se elimina en la leche materna. Por este motivo, no se recomienda administrar fentanilo TDS durante la lactancia.

## **Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad**

No hay evidencias de mutagenicidad en estudios llevados a cabo “in vivo” e “in vitro” con fentanilo. Debido a que no se han llevado a cabo estudios a largo plazo con fentanilo no se conoce su potencial carcinogénico. En estudios experimentales, el fentanilo ha mostrado causar un deterioro de la fertilidad, pero no hay evidencias de efectos teratogénicos.

Fentanilo TDS no debería ser indicado a menores de 12 años ni a pacientes con un peso corporal menor de 50 kg.

Fentanilo TDS no debe utilizarse para el tratamiento del dolor agudo postoperatorio, ya que no se puede ajustar la dosis durante el corto intervalo que dura el dolor y, además, puede ocurrir hipoventilación, complicando la evolución paciente.

Los pacientes que hayan experimentado reacciones adversas peligrosas deben ser vigilados durante periodos de hasta 24 horas después de suspender Fentanilo TDS.

Fentanilo TDS debe mantenerse fuera del alcance de los niños, antes y después de su uso.

Fentanilo TDS debería ser prescrito sólo por profesionales familiarizados con el empleo de opiáceos potentes.

El uso concomitante de otros depresores del SNC (incluyendo otros opiáceos, agentes sedantes y/o hipnóticos, relajantes musculares, bebidas alcohólicas, etc.) puede ocasionar un efecto aditivo sobre el estado de conciencia, la respiración y/o la tensión arterial. En tales

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

circunstancias debe evaluarse la posibilidad de reducir las dosis individuales de cada agente.

#### **Dosificación y Grupo Etario:**

La dosis de Fentanilo TDS debe ser siempre individualizada, teniendo en cuenta las condiciones clínicas del paciente. La respuesta al tratamiento, y por lo tanto la dosis a administrar, se valorará a intervalos regulares luego de comenzar el mismo.

Fentanilo TDS debe aplicarse en zonas intactas de la piel del tronco o del brazo. La piel debe estar completamente seca antes de aplicar el parche.

Fentanilo TDS se recambia cada 72 horas. Después de cada período de 72 horas, se procede a despegar el parche en uso y a aplicar uno nuevo, según necesidad, en un área de piel diferente. Deben transcurrir varios días hasta aplicar un nuevo parche en la misma área de piel.

#### **1) Elección de la dosis inicial**

La dosis inicial de Fentanilo TDS depende del empleo previo de opiáceos por parte del paciente, de su estado general y del diagnóstico clínico que motivó la indicación.

- En los pacientes que no han recibido nunca tratamiento opiáceo, se recomienda iniciar el tratamiento con la potencia más baja de Fentanilo TDS, es decir, 25 µg/hora.
- En pacientes con tolerancia a los opiáceos se recomienda seguir las siguientes recomendaciones:
  - a) se debe estimar la dosis del analgésico administrada durante las 24 horas previas.
  - b) esta cantidad se transforma en la dosis equianalgésica de morfina, utilizando la Tabla 1. Todas las dosis IM y orales de este gráfico se consideran equivalentes a 10 mg de morfina IM, en cuanto a su efecto analgésico.

#### **Pacientes con enfermedad hepática**

Enfermos con alteración funcional hepática deben ser vigilados cuidadosamente para descartar signos de toxicidad, reduciendo, si es necesario, la dosis empleada de Fentanilo TDS.

#### **Pacientes con enfermedad renal**

Todo paciente con alteración de la función renal que reciba Fentanilo TDS, debe ser vigilado cuidadosamente para descartar signos de toxicidad, reduciendo la dosis, si fuera necesario.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Pacientes ancianos: la cinética de Fentanilo TDS no ha sido estudiada en pacientes ancianos, pero existen reportes con fentanilo intravenoso que indican que la depuración del fármaco puede estar reducida y su vida media prolongada en este grupo etario.**

**Condición de venta: Venta bajo fórmula retenida.**

### **3.2.16. LEVETIRACETAM TABLETAS 1000 mg**

Expediente : 20054921  
Radicado : 2012126741  
Fecha : 2012/10/24  
Interesado : Winthrop Pharmaceuticals de Colombia S.A.  
Fabricante : Sanofi – Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 1000 mg de leviteracetam.

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas.

Indicaciones: Alternativa o coadyuvante en epilepsias parciales con o sin generalización secundaria, refractarias a otros tratamientos en pacientes.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al levetiracetam y otros derivados de la pirrolidona o alguno de los excipientes. Ajustar las dosis en pacientes con función renal comprometida. Niños menores de 4 años. Embarazo y lactancia.

Precauciones y Advertencias: Anormalidades hematológicas  
Convulsiones de inicio parcial  
Adultos

En los estudios controlados, se observaron disminuciones del conteo total de eritrocitos ( $0.03 \times 10^6$  /mm<sup>3</sup>), de la hemoglobina media (0.09 g/dL) y del hematocrito medio (0.38%) menores, pero estadísticamente significativas, en los pacientes tratados con levetiracetam en comparación con los tratados con el placebo.

Pacientes pediátricos

Se observaron disminuciones del conteo de los leucocitos y de los neutrófilos menores, pero estadísticamente significativas, en los pacientes tratados con levetiracetam en comparación con el placebo. Las disminuciones medias desde el valor inicial en el grupo tratado con levetiracetam fueron de  $-0.4 \times 10^9$  /L y -

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

$0.3 \times 10^9$  /L, respectivamente, mientras que hubo pequeños incrementos en el grupo del placebo. Los conteos medios relativos de los linfocitos aumentaron en un 1.7% en los pacientes tratados con levetiracetam, en comparación con una disminución del 4% en los pacientes con placebo (estadísticamente significativo).

#### Epilepsia mioclónica juvenil

Aunque no se observó ninguna anomalía hematológica obvia en los pacientes con EMJ, el número limitado de pacientes hace que cualquier conclusión sea tentativa. Los datos de los pacientes con convulsiones parciales deben considerarse como relevante para los pacientes con EMJ.

#### Anormalidades hepáticas

No hubo ningún cambio importante de las pruebas de función hepática (PFH) en los estudios controlados en pacientes adultos ni en pacientes pediátricos. Las anomalías menores de las PFH fueron similares entre los pacientes tratados con el fármaco y con el placebo en los estudios controlados (1.4%). Ningún paciente adulto ni pediátrico se discontinuó de los estudios clínicos por anomalías de las PFH, excepto 1 (0.07%) paciente adulto con epilepsia que recibía tratamiento abierto.

#### Información para los pacientes

Los pacientes y sus cuidadores deben ser informados sobre la disponibilidad de una Guía de medicación y deben ser instruidos para leer la Guía de medicación antes de tomar el levetiracetam.

Se debe informar a los pacientes, sus cuidadores y sus familias que los MAE, incluyendo al levetiracetam, pueden aumentar el riesgo de pensamientos y conducta suicida y se les debe recomendar la necesidad de estar alertas a la aparición o empeoramiento de los síntomas de depresión, cualquier cambio inusual del ánimo o del comportamiento, de la aparición de pensamientos o conducta suicida o pensamientos autodestructivos. Las conductas de preocupación deben ser reportadas inmediatamente a los médicos.

Se debe informar a los pacientes que el levetiracetam puede causar cambios de la conducta (por ejemplo, agresión, agitación, ansiedad, apatía, depresión, hostilidad e irritabilidad) y, en casos raros, los pacientes pueden presentar síntomas psicóticos.

Se debe recomendar a los pacientes notificar a su médico, si se embarazan o pretenden embarazarse durante el tratamiento.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Se debe informar a los pacientes que el levetiracetam puede causar mareo y somnolencia. De acuerdo a esto, se debe recomendar a los pacientes no manejar, operar maquinaria ni realizar otras actividades peligrosas hasta que hayan obtenido suficiente experiencia con el levetiracetam para medir si afecta adversamente su desempeño en estas actividades.

#### Pruebas de laboratorio

Aunque la mayoría de las pruebas de laboratorio no se alteran sistemáticamente con el tratamiento con el levetiracetam, se han observado anomalías de los parámetros de laboratorio y de las pruebas de función hepática relativamente infrecuentes.

#### Interacciones medicamentosas

Los datos in vivo sobre las interacciones metabólicas indican que es poco probable que el levetiracetam produzca o sea sujeto de interacciones farmacocinéticas. El levetiracetam y su metabolito más importante, a concentraciones superiores de las concentraciones de  $C_{máx}$  alcanzadas dentro del rango terapéutico, no son inhibidores ni sustratos de alta afinidad a las isoformas del citocromo P450 hepático humano, el epóxido hidrolasa ni las enzimas de la glucuronidación UDP. Además, el levetiracetam no afecta la glucuronidación in vitro del ácido valproico.

Se evaluaron interacciones farmacocinéticas potenciales en los estudios clínicos de farmacocinética (fentoína, valproato, anticonceptivos orales, digoxina, warfarina, probenecid) y mediante la selección farmacocinética en los estudios clínicos controlados con placebo en pacientes con epilepsia.

#### Interacciones fármaco-fármaco entre el levetiracetam y otros medicamentos antiepilépticos

**Fentoína:** El levetiracetam (3000 mg al día) no tuvo efecto sobre la disposición farmacocinética de la fentoína en pacientes con epilepsia refractaria. La farmacocinética del levetiracetam tampoco se afectó con la fentoína.

**Valproato:** El levetiracetam (1500 mg dos veces al día) no alteró la farmacocinética del valproato en voluntarios sanos. El valproato 500 mg dos veces al día no modificó la tasa o el grado de absorción del levetiracetam, su depuración plasmática ni su excreción urinaria. Tampoco hubo ningún efecto sobre la exposición y la excreción del metabolito principal, el ubc L057.

También se evaluaron interacciones farmacológicas potenciales entre el levetiracetam y otros MAE (carbamacepina, gabapentina, lamotrigina,

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

fenobarbital, fentoína, primidona y valproato) al evaluar las concentraciones séricas del levetiracetam y estos MAE durante los estudios clínicos controlados con placebo. Estos datos indican que el levetiracetam no influye en la concentración plasmática de otros MAE y que estos MAE no influyen en la farmacocinética del levetiracetam.

#### Efecto de los MAE en pacientes pediátricos

Hubo un incremento de aproximadamente el 22% de la depuración corporal total aparente del levetiracetam cuando se coadministró con MAE que inducen enzimas. No se recomienda el ajuste de la dosis. El levetiracetam no tuvo ningún efecto sobre las concentraciones plasmáticas de la carbamacepina, el valproato, el topiramato ni lamotrigina.

#### Otras interacciones

Anticonceptivos orales: El levetiracetam (500 mg dos veces al día) no influyó en la farmacocinética de un anticonceptivo oral que contenía 0.03 mg de etinil estradiol y 0.15 mg de levonorgestrel ni sobre las concentraciones de la hormona luteinizante ni de la progesterona, lo que indica que es improbable la alteración de la eficacia de los anticonceptivos. La coadministración de este anticonceptivo oral no influyó sobre la farmacocinética del levetiracetam.

Digoxina: El levetiracetam (1000 mg dos veces al día) no influyó en la farmacocinética y la farmacodinamia (ECG) de la digoxina administrada a dosis de 0.25 mg al día. La coadministración de la digoxina no influyó la farmacocinética del levetiracetam.

Warfarina: El levetiracetam (1000 mg dos veces al día) no influyó la farmacocinética de la warfarina R y S. El tiempo de protrombina no se afectó con el levetiracetam. La coadministración de la warfarina no afectó la farmacocinética del levetiracetam.

Probenecid: El probenecid, un agente que bloquea la secreción renal tubular, administrada a dosis de 500 mg cuatro veces al día no cambió la farmacocinética del levetiracetam 1000 mg dos veces al día. La C<sub>ss</sub>máx del metabolito ucb L057 se duplicó aproximadamente en presencia del probenecid, mientras que la fracción de fármaco excretado sin cambios en la orina permaneció siendo la misma. La depuración renal del ucb L057 en presencia del probenecid disminuyó en un 60%, probablemente en relación a la inhibición competitiva de la secreción tubular del ucb L057. El efecto del levetiracetam sobre el probenecid no se estudió.

#### Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

### Carcinogénesis

Se dosificaron ratas con levetiracetam en la dieta durante 104 semanas a dosis de 50, 300 y 1800 mg/Kg/día. La dosis más alta correspondió a 6 veces la dosis humana diaria máxima recomendada (DHDMR) de 3000 mg en base de mg/m<sup>2</sup> y también proporcionó una exposición sistemática (ABC) de aproximadamente 6 veces la alcanzada en humanos que recibieron la DHDMR. No hubo evidencia de carcinogenicidad. Se realizó un estudio en el que los ratones recibieron levetiracetam en la dieta por 80 semanas a dosis de 60, 240 y 960 mg/Kg/día (la dosis alta es equivalente a 2 veces la DHDMR en base a mg/m<sup>2</sup> o a la exposición). Aunque no se observó evidencia alguna de carcinogenicidad, no se ha evaluado completamente el potencial de una respuesta carcinogénica en esa especie, debido a que no se han estudiado dosis adecuadas.

### Mutagénesis

El levetiracetam no fue mutagénico en el ensayo de Ames ni en el ensayo en células de mamífero in vitro del locus HGPRT/ovario de hámster chino. No fue clastogénico en un análisis in vitro de cromosomas en metafase obtenidos de células de ovario de hámster chino ni en el ensayo in vivo de micronúcleo en el ratón. El producto de la hidrólisis y el metabolito humano más importante del levetiracetam (ucb L057) no fue mutagénico en el ensayo de Ames ni en el ensayo in vivo de linfoma de ratón.

### Deterioro de la fertilidad

No se observó ningún efecto adverso en el desempeño reproductivo o de la fertilidad en ratas machos ni hembras a dosis de hasta 1800 mg/Kg/día (aproximadamente 6 veces la dosis humana diaria máxima recomendada en base a mg/m<sup>2</sup> o en base a la exposición).

### Embarazo

Categoría del embarazo C: En estudios en animales, el levetiracetam produjo evidencia de toxicidad del desarrollo a dosis similares a o mayores que las dosis terapéuticas humanas.

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. El levetiracetam debe emplearse en el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Como con otros medicamentos antiepilépticos, los cambios psicológicos durante el embarazo pueden afectar la concentración del levetiracetam. Existen reportes de concentraciones disminuidas de levetiracetam durante el embarazo. La discontinuación de los tratamientos antiepilépticos puede resultar en un

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

empeoramiento de la enfermedad, que puede ser dañino para la madre y el feto.

Trabajo de parto y parto: El efecto del levetiracetam durante el trabajo de parto y el parto en humanos se desconoce.

Madres que amamantan: El levetiracetam se excreta en la leche materna. Debido al potencial de reacciones adversas serias por el levetiracetam en los niños que amamantan, se debe tomar la decisión de discontinuar el amamantamiento o discontinuar el medicamento, considerando la importancia de este para la madre.

Uso pediátrico: No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes menores de 4 años de edad.

Uso geriátrico: Del número total de sujetos en los estudios clínicos del levetiracetam, 347 tenían 65 años de edad o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes. No hubo un número suficiente de sujetos ancianos en los estudios controlados de epilepsia para evaluar adecuadamente la efectividad del levetiracetam en estos pacientes. Un estudio en 16 sujetos ancianos (de 61 a 88 años de edad) con la administración oral de una dosis única y dosis dos veces al día por 10 días no mostró ninguna diferencia farmacocinética relacionada a la edad sola. Se sabe que el levetiracetam se excreta substancialmente por el riñón, y el riesgo de reacciones adversas a este fármaco puede ser mayor en pacientes con deterioro de función renal. Debido a que es más probable que los pacientes ancianos tengan una función renal disminuida, se debe tener cuidado con la selección de la dosis y puede ser de utilidad el monitoreo de la función renal.

Uso de pacientes con la función renal deteriorada: La depuración del levetiracetam se encuentra disminuida con el deterioro renal y se correlaciona con la depuración de creatinina. Se debe tener cuidado al dosificar a los pacientes con deterioro renal moderado y grave y a los pacientes que se someten a hemodiálisis. La dosis debe reducirse en pacientes con función renal deteriorada que reciben el levetiracetam y se deben administrar dosis complementarias a los pacientes de la diálisis (ver Farmacología clínica y Dosis administración, Pacientes adultos con función renal deteriorada).

Dosificación y Grupo Etario: El levetiracetam está indicado como tratamiento adyuvante de las convulsiones de inicio parcial en adultos y niños de 4 años y mayores con epilepsia.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



El levetiracetam esta indicado en el tratamiento adyuvante de las convulsiones miclonicas en adultos y adolescentes de 12 años y mayores con epilepsia juvenil.

El levetiracetam esta indicado como tratamiento adyuvante de las convulsiones tonico-clonicas generalizadas primarias en adultos y niños de 6 años y mayores con epilepsia generalizada idiopática.

Convulsiones de inicio parcial

Adultos de 16 años y mayores

En los estudios clínicos, las dosis de 1000 mg, 2000 mg y 3000 mg, administradas dos veces al día, mostraron ser efectivas. Aunque en algunos estudios hubo una tendencia hacia una respuesta con dosis más altas, no se mostró un incremento consistente de la respuesta con dosis mayores.

El tratamiento debe iniciarse con una dosis diaria de 1000 mg/dia administrada dos veces al dia (500 mg b.i.d.) Se puede incrementar la dosis (1000 mg/dia adicionales cada 2 semanas) hasta la dosis diaria máxima recomendada de 3000 mg. En estudios abiertos, se han utilizado dosis mayores de 3000 mg/dia por periodos de 6 meses y mayores. No existe evidencia de que dosis mayores de 3000 mg/dia confieran algún beneficio adicional.

Pacientes pediátricos de 4 a <16 años de edad.

El tratamiento debe iniciarse con una dosis diaria de 20 mg/kg en dosis dividida (10 mg/kg b.i.d.). La dosis diaria debe aumentarse cada 2 semanas en incrementos de 20 mg/kg hasta la dosis diaria recomendada de 60 mg/kg (30 mg/kg b.i.d.). Si algún paciente no pudiera tolerar la dosis de 60 mg/kg, la dosis diaria puede reducirse. En el estudio clinico, la dosis media diaria fue de 52 mg/kg. Los pacientes con pesos corporal < 20 kg deben dosificarse con la solución oral. Los pacientes con peso corporal mayor de 20 kg con los comprimidos o con la solución oral. La tabla 15 proporciona una guía para la dosificación con comprimidos con base al peso durante la titulación hasta 60 mg/kg/dia. Solo se debe administrar comprimidos completos. El Levetiracetam se administra oralmente con o sin alimento.

**Tabla 15. Guía de dosificación con los comprimidos de Levetiracetam para niños basada en el peso**

Peso del paciente	20 mg /kg/dia (dosificación b.i.d.)	40 mg/kg/día (dosificación b.i.d.)	60 mg/kg/día (dosificación b.i.d.)
20.1 -40	500 mg/dia	1000 mg	1500 mg/dia

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

kg	(1x250 mg b.i.d)	/dia (1x500 mg b.i.d.)	(1x750 mg b.i.d.)
>40 kg	1000 mg/dia (1x500mg b.i.d.)	2000 mg/dia (2x500 mg b.i.d.)	3000 mg/dia (2x750 mg b.i.d.)

Se debe utilizar la siguiente formula para determinar la dosis apropiada de la solución oral en pacientes pediátricos con base en una dosis de 20 mg/kg/día, 40 mg/kg/día ó 60 mg/kg/día:

$$\text{Dosis diaria total (mL/día)} = \frac{\text{Dosis diaria (mg/kg/día)} \times \text{peso del paciente (kg)}}{100 \text{ mg/mL}}$$

Las cucharas de té y las cucharas soperas caseras no son dispositivos de medicación adecuados. El médico deberá recomendar un dispositivo para medir la dosis prescrita de forma precisa y proporcionar las instrucciones para medirla.

Convulsiones micoclonicas en pacientes de 12 años de edad y mayores con epilepsia miclonica juvenil

El tratamiento debe iniciarse con una dosis de 1000 mg/día, administradas dos veces al día (500 mg b.i.d.): La dosis debe incrementarse en 1000 mg/día cada 2 semanas hasta la dosis diaria recomendada de 3000 mg. No se ha estudiado adecuadamente la efectividad de las dosis menores de 3000 mg/día.

Convulsiones tonico-clonicas generalizadas primarias  
Adultos de 16 años y mayores

El tratamiento debe iniciarse con una dosis de 1000 mg/dia, administrada dos veces al día (500 mg b.i.d.). La dosis debe incrementarse en 1000 mg/día cada 2 semanas hasta la dosis diaria recomendada de 3000 mg. No se ha estudiado adecuadamente la efectividad de las dosis menores de 3000 mg/día.

Pacientes pediátricos de 16 años de edad

El tratamiento debe iniciarse con una dosis de 20 mg/kg en 2 dosis divididas (10 mg/kg b.i.d.). Las dosis diarias deben aumentarse cada 2 semanas en incrementos de 20 mg/kg hasta la dosis diaria recomendada de 60 mg/kg (30 mg/kg b.i.d.). No se ha estudiado adecuadamente la efectividad de las dosis menores de 60 mg/kg/día. Los pacientes con peso corporal < 20 kg deben ser dosificados con la solución oral. Los pacientes con peso corporal mayor de 20 kg deben dosificarse con los comprimidos o con la solución oral. Vea en la

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



tabla 14 la información sobre la dosificación basada en el peso corporal durante la titulación hasta 60 mg/kg/día. Solo se debe administrar comprimidos completos.

Pacientes adultos con deterioro de la función renal

La dosis del levetiracetam debe individualizarse de acuerdo al estado de la función renal del paciente. Las dosis recomendadas y los ajustes de las dosis para los adultos se muestran en la tabla 16. Para usar esta tabla de dosificación, se necesita el cálculo de la depuración de creatinina (Clcr) del paciente en mL/min. La Clcr en mL/min puede estimarse de la determinación de la concentración sérica de la creatinina utilizando la siguiente fórmula:

$$Clcr = \frac{(140 - \text{edad [años]} \times \text{peso [kg]}) \times 0.8 \text{ (en pacientes femeninos)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}}$$

<b>Tabla 16: Régimen de ajuste de dosis en pacientes adultos con deterioro de la función renal</b>			
Grupo	Depuración de creatinina (mL/min)	Dosis (mg)	Frecuencia
Normal		>80	500
a 1,500	Cada 12 h		
Leve		50-80	500
a 1,000	Cada 12 h		
Moderada		30-50	250
a 750	Cada 12 h		
Grave		<30	250
a 500	Cada 12 h		
Insuficiencia renal Crónica terminal en			
Pacientes en diálisis		---	500 a
1,000	Cada 12 h <sup>1</sup>		

<sup>1</sup>Después de la diálisis, se recomienda una dosis complementaria de 250 a 500 mg.

Vía de administración: Oral.

Interacciones: Ver Precauciones.

Efectos Adversos: Eventos adversos neuropsiquiátricos  
Convulsiones de inicio parcial

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

## Adultos

En los adultos que presentan convulsiones de inicio parcial, el uso del levetiracetam está asociado con la ocurrencia de eventos adversos del sistema nervioso central que pueden clasificarse en las siguientes categorías: 1) somnolencia y fatiga, 2) dificultades para la coordinación y 3) anormalidades de la conducta.

En los estudios controlados en pacientes adultos con epilepsia que presentan convulsiones de inicio parcial, el 14.8% de los pacientes tratados con levetiracetam reportaron somnolencia en comparación con el 8.4% de los pacientes con el placebo. No hubo una clara respuesta a la dosis hasta con 3000 mg/día. En un estudio en el que no hubo titulación, aproximadamente el 45% de los pacientes que recibieron 4000 mg/día reportaron somnolencia. Se consideró la somnolencia como seria en el 0.3% de los pacientes tratados en comparación con el 0% de los pacientes en el grupo del placebo. Cerca del 3% de los pacientes tratados con levetiracetam descontinuaron el tratamiento debido a somnolencia en comparación con el 0.7% de los pacientes tratados con el placebo. En el 1.4% de los pacientes tratados y en el 0.9% de los pacientes con placebo, la dosis se redujo, mientras que el 0.3% de los pacientes tratados se hospitalizaron debido a la somnolencia.

En los estudios controlados de pacientes adultos con epilepsia que presentaban convulsiones de inicio parcial, el 14.7% de los pacientes tratados reportaron astenia en comparación con el 9.1% de los pacientes en placebo. El tratamiento se discontinuó en el 0.8% de los pacientes tratados en comparación con el 0.5% de los pacientes en placebo. La dosis se redujo en el 0.5% de los pacientes tratados y el 0.2% de los pacientes en placebo.

Un total de 3.4% de los pacientes tratados con levetiracetam presentaron dificultades para la coordinación (reportada como ataxia, marcha anormal o incoordinación) en comparación con el 1.6% de los pacientes en placebo. Un total de 0.4% de los pacientes en los estudios controlados descontinuaron el tratamiento con el levetiracetam debido a ataxia en comparación con el 0% de los pacientes en placebo. La dosis se redujo en el 0.7% de los pacientes tratados y el 0.2% de los pacientes en placebo debido a dificultad para la coordinación, mientras que uno de los pacientes tratados se hospitalizó debido a empeoramiento de la ataxia previa.

La somnolencia, la astenia y las dificultades para la coordinación se presentaron más frecuentemente dentro del periodo de las primeras 4 semanas del tratamiento.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

En los estudios controlados en pacientes con epilepsia que presentan convulsiones de inicio parcial, 5 (0.7%) de los pacientes tratados con levetiracetam presentaron síntomas psicóticos en comparación con 1 (0.2%) de los pacientes con placebo. Dos (0.3%) de los pacientes tratados con levetiracetam se hospitalizaron y su tratamiento se discontinuó. Ambos eventos, reportados como psicosis, se desarrollaron durante la primera semana del tratamiento y se resolvieron entre 1 y 2 semanas después de la discontinuación del tratamiento. Otros dos eventos, reportados como alucinaciones, se presentaron después de 1-5 meses y se resolvieron en 2-7 días mientras los pacientes permanecieron en tratamiento. En un paciente que presentó depresión psicótica dentro de un periodo de un mes, los síntomas se resolvieron en 45 días, mientras que el paciente continuaba con el tratamiento. Un total de 13.3% de los pacientes con levetiracetam presentaron otros síntomas conductuales (reportados como agresión, agitación, enojo, ansiedad, apatía, despersonalización, depresión, labilidad emocional, hostilidad, irritabilidad, etc.) en comparación al 6.2% de los pacientes con placebo. Aproximadamente, la mitad de estos pacientes reportaron estos eventos en las primeras 4 semanas. Un total de 1.7% de los pacientes tratados discontinuaron el tratamiento debido a estos eventos en comparación con el 0.2% de los pacientes en placebo. La dosis del tratamiento se redujo en un 0.8% de los pacientes tratados y en el 0.5% de los pacientes con placebo. Un total de 0.8% de los pacientes tratados tuvieron un evento conductual serio (en comparación con el 0.2% de los pacientes con placebo) y se hospitalizaron.

Pacientes pediátricos

En los pacientes pediátricos que presentaron convulsiones de inicio parcial, el levetiracetam se asoció con somnolencia, fatiga y anomalías del comportamiento.

En el estudio doble ciego, controlado en niños con epilepsia que presentaron convulsiones de inicio parcial, el 22.8% de los pacientes tratados con levetiracetam presentaron somnolencia en comparación con el 11.3% de los pacientes con placebo. El diseño de este estudio impidió la evaluación precisa de los efectos de dosis-respuesta. Ningún paciente discontinuó el tratamiento de la somnolencia. En aproximadamente el 3.0% de los pacientes tratados con levetiracetam y en el 3.1% de los pacientes tratados con el placebo, la dosis se redujo como resultado de la somnolencia.

Se reportó astenia en el 8.9% de los pacientes tratados con levetiracetam en comparación con el 3.1% de los pacientes tratados con placebo. Ningún paciente discontinuó el tratamiento por la astenia, pero la astenia llevó a una reducción de la dosis en el 3.0% de los pacientes tratados con levetiracetam en comparación con el 0% de los pacientes con placebo.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Un total de 37.6% de los pacientes tratados con levetiracetam presentaron síntomas conductuales (reportados como agitación, ansiedad, apatía, despersonalización, depresión, labilidad emocional, hostilidad, hiperquinesia, nerviosismo, neurosis y trastorno de la personalidad) en comparación con el 18.6% de los pacientes con placebo. Se reportó hostilidad en el 11.9% de los pacientes tratados con el 6.2% de los pacientes con placebo. El nerviosismo se reportó en el 9.9% de los pacientes tratados con levetiracetam en comparación con el 2.1% de los pacientes tratados con placebo. Se reportó depresión en el 3.0% de los pacientes tratados con levetiracetam en comparación con el 1.0% de los pacientes tratados con placebo.

Un total de 3.0% de los pacientes tratados con levetiracetam descontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos psicóticos y no psicóticos en comparación con el 4.1% de los pacientes con placebo. En general, el 10.9% de los pacientes tratados con el levetiracetam presentaron síntomas conductuales asociados a la discontinuación o a la reducción de la dosis en comparación con el 6.2% de los pacientes con placebo.

#### Convulsiones mioclónicas

Durante el desarrollo clínico, el número de pacientes con convulsiones mioclónicas expuestos al levetiracetam fue considerablemente menor que el número con convulsiones parciales. Por lo tanto, fue más probable que hubiera un subreporte de ciertos eventos adversos en la población con convulsiones mioclónicas. En pacientes adultos y adolescentes que presentaron convulsiones mioclónicas, el levetiracetam se asoció con somnolencia y anormalidades conductuales. Se espera que los eventos observados en los pacientes con convulsiones parciales se presenten en pacientes con EMJ.

En el estudio doble ciego, controlado en adultos y adolescentes con epilepsia mioclónica juvenil que presentaron convulsiones mioclónicas, el 11.7% de los pacientes tratados con levetiracetam presentaron somnolencia en comparación con el 1.7% de los pacientes con placebo. Ningún paciente discontinuó el tratamiento como resultado de la somnolencia. En el 1.7% de los pacientes tratados con el levetiracetam y en el 0% de los pacientes tratados con el placebo, la dosis se redujo como resultado de la somnolencia.

Se presentaron trastornos conductuales no psicóticos (reportados como agresión e irritabilidad) en el 5% de los pacientes tratados con levetiracetam en comparación con el 0% de los pacientes con placebo. Los trastornos del ánimo no psicóticos (reportados como ánimo deprimido, depresión y cambios del ánimo) ocurrieron en el 6.7% de los pacientes tratados con el levetiracetam en comparación con el 3.3% de los pacientes con placebo. Un total de 5.0% de los pacientes tratados con levetiracetam tuvieron una reducción de la dosis o

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

descontinuaron el tratamiento debido a eventos conductuales o psiquiátricos (reportados como ansiedad, ánimo deprimido, depresión, irritabilidad y nerviosismo) en comparación con el 1.7% de los pacientes con placebo.  
Convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias

Durante el desarrollo clínico, el número de pacientes con convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias expuestos al levetiracetam fue considerablemente menor que el número de pacientes con epilepsia parcial, descrita anteriormente. Como en los pacientes con convulsiones parciales, los síntomas conductuales parecieron estar asociadas con el tratamiento con el levetiracetam. Los trastornos de la marcha y la somnolencia también se describieron en el estudio sobre las convulsiones generalizadas primarias, pero no se encontró ninguna diferencia entre los grupos de tratamiento de placebo y del levetiracetam ni discontinuaciones apreciables. Aunque se puede esperar que los eventos relacionados al medicamento observados en los pacientes con convulsiones parciales se observen en los pacientes con epilepsia generalizada primaria (por ejemplo, somnolencia y trastorno de la marcha), esos eventos pudieron no ser observados debido al tamaño pequeño de la muestra. En pacientes de 6 años de edad o mayores que presentaron convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias, el levetiracetam se asocia con anomalías de la conducta.

En el estudio doble ciego, controlado, en pacientes con epilepsia generalizada idiopática que presentaron convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias, la irritabilidad fue el evento adverso psiquiátrico más frecuentemente reportado, ocurriendo en el 6.3% de los pacientes tratados con levetiracetam en comparación con el 2.4% de los pacientes con placebo. Además, los trastornos conductuales no psicóticos (reportados como conducta anormal, agresión, trastorno de la conducta e irritabilidad) ocurrieron en el 11.4% de los pacientes tratados con levetiracetam en comparación con el 3.6% de los pacientes con placebo. De los pacientes tratados con levetiracetam que presentaron trastornos de la conducta no psicóticos, uno de los pacientes discontinuó el tratamiento debido a agresión. Los trastornos del ánimo no psicóticos (incluyendo el enojo, la apatía, la depresión, ánimo alterado, cambios del ánimo, negativismo y llanto fácil) ocurrieron en el 12.7% de los pacientes tratados con levetiracetam en comparación con el 8.3% de los pacientes con placebo. Ningún paciente tratado con levetiracetam se discontinuó ni tuvo ninguna reducción de la dosis como resultado de estos eventos. Un paciente presentó delirio que requirió disminución de la dosis del levetiracetam.

Un estudio a largo plazo, abierto, que examinó pacientes con diferentes formas de epilepsia generalizada primaria, junto con trastornos conductuales no

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

psicóticos, 2 de 192 pacientes estudiados mostraron conductas semejantes a las psicóticas. En uno de los casos, la conducta se caracterizó por alucinaciones auditivas y pensamientos suicidas que llevaron a la discontinuación del levetiracetam. El otros casos se describió como empeoramiento de la esquizofrenia previa y no llevó a la discontinuación del medicamento.

#### Convulsiones por retiro

Los medicamentos antiepilépticos, incluyendo al levetiracetam, deben ser retirados gradualmente para minimizar el potencial de aumento de frecuencia de las convulsiones.

Condición de venta: Con fórmula médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación comparativa de perfiles de disolución de Levetiracetam 1000 mg VS el producto innovador como evidencia del mecanismo de absorción del medicamento (Bioexención), para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los estudios presentados para bioexención del producto de la referencia (levetiracetam 1000 mg).

### 3.2.17. CAPECITABINA 500 mg TABLETA CUBIERTA CON PELÍCULA.

Expediente : 20054994  
Radicado : 2012127417  
Fecha : 2012/10/26  
Interesado : Vitalchem Laboratories de Colombia S.A.  
Fabricante : Cipla Ltd.

Composición: Cada tableta cubierta con película contiene 500 mg de capecitabina.

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película.

Indicaciones: Capacitabine está indicado como tratamiento coadyuvante tras la cirugía en pacientes en estadio III (Dukes'stage C) en el cáncer de colon.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Capecitabina está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un régimen basado en platino.

Capecitabina en combinación con docetaxel está indicado para el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después de fracasar con la quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido, una antraciclina. En monoterapia está indicado para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastático resistente a un taxano y una antraciclina o cuando no está indicado proseguir el tratamiento antraciclínico.

**Contraindicaciones:** Contraindicada en caso de antecedentes de reacciones graves e inesperadas al tratamiento de fluoropiridinas, Hipersensibilidad a la capecitabina o a cualquiera de sus componentes o fluoracilo, o a pacientes con déficit de dihidropiridina dehidrogenasa, durante el embarazo y lactancia, en pacientes con leucopenia severa, neutropenia o trombocitopenia, en pacientes con insuficiencia hepática, en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina por debajo de 30ml/min), en pacientes en tratamiento con sorivudina o compuestos químicos relacionados, tales como brivudina. Si existen contraindicaciones con cualquiera de los agentes en el régimen de combinación, no debe ser utilizado.

**Precauciones y advertencias:** Los efectos tóxicos que limitan la dosis incluyen diarrea, dolor abdominal, náuseas, estomatitis y el síndrome mano-pie (reacción cutánea mano-pie, eritrodisestesia palmo-plantar). La mayoría de las reacciones adversas son reversibles y no requieren la interrupción permanente del tratamiento, aunque puede ser necesario suspender o reducir las dosis. Ver folio 100.

**Dosificación y Grupo Capecitabine** debe ser recetado por un médico con experiencia en el uso de agentes antineoplásicos. Capecitabina tabletas debe ingerirse con agua 30 minutos después de una comida. El tratamiento debe interrumpirse si la enfermedad progresiva o una toxicidad intolerable que se observa. Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para el inicio de dosis de capecitabina es de 1,250 mg/m<sup>2</sup>. Grupo Etario: Niños y Ancianos.

Vía de administración: Oral.

**Interacciones:** Solamente han sido presentados en adultos.  
Interacción con otros productos medicinales como:

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Anticoagulantes cumarínicos  
Fenotóina  
Ácido fólico  
Sorivudina y análogos  
Antiácidos  
Alopurinol  
Interacciones con citocromo P-450  
Alfa interferon  
Radioterapias  
Oxaliplatin  
Becacizumab  
Interacción con las comidas

Efectos adversos: Las reacciones adversas consideradas por el investigador como posible, probable o remotamente relacionadas con la administración de Capecitabina provienen de los ensayos clínicos realizados en > 3000 pacientes con Capecitabina en monoterapia (como tratamiento adyuvante en cáncer de colon, en cáncer colorrectal metastásico y en cáncer de mama metastásico), con Capecitabina en combinación con docetaxel en cáncer de mama metastásico tras fracaso de quimioterapia citotóxica, con Capecitabina en combinación con oxaliplatino con o sin bevacizumab en cáncer colorrectal metastásico y con Capecitabina en combinación con varios agentes en cáncer gástrico avanzado. En esta sección se recogen los datos de seguridad obtenidos de la población de los ensayos clínicos tanto con el tratamiento en monoterapia como en combinación.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento más frecuentemente observadas fueron alteraciones gastrointestinales (especialmente diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estomatitis), fatiga y síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar).

Para clasificar las reacciones adversas por frecuencia se utilizan las siguientes categorías: Muy frecuentes (1/10), frecuentes (1/100, < 1/10) y poco frecuentes (1/1,000, < 1/100). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

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

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos presentados como evidencia del proceso de absorción para el producto de la referencia.

### **3.2.18. SIROLIMUS TABLETAS 1 mg**

Expediente : 20055022  
Radicado : 2012127584  
Fecha : 2012/10/26  
Interesado : HB Human Bioscience S.A.S.  
Fabricante : Bafna Pharmaceuticals Ltd.

Composición: Cada tableta contiene 1 mg de sirolimus.

Forma farmacéutica: Tabletas.

Indicaciones: Sirolimus está indicado para la profilaxis de rechazo de órganos en pacientes adultos en riesgo inmunológico de bajo a moderado que reciban un trasplante renal. Se recomienda usar inicialmente Sirolimus en combinación con ciclosporina microemulsión y corticosteroides por 2 a 3 meses. Sirolimus puede continuarse como terapia de mantenimiento con corticoides sólo si la ciclosporina microemulsión puede suspenderse progresivamente.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias: Sirolimus no ha sido suficientemente estudiado en pacientes con alto riesgo inmunológico, por lo tanto, se recomienda no utilizar en este grupo de pacientes. En pacientes con función de retraso de injerto, Sirolimus puede retrasar la recuperación de la función renal.

Reacciones de hipersensibilidad:

Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides, angioedema, dermatitis exfoliativa y vasculitis por hipersensibilidad se han asociado con la administración de Sirolimus.

Terapia concomitante:

Agentes inmunosupresores: Sirolimus ha sido administrado simultáneamente con los siguientes agentes en estudios clínicos: tacrolimus, ciclosporina,

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

azatioprina, micofenolato mofetilo, corticoesteroides y anticuerpos citotóxicos. Sirolimus en combinación con otros fármacos inmunosupresores no ha sido investigado ampliamente. Debe controlarse la función renal durante la administración concomitante de Sirolimus y ciclosporina. Debe considerarse un ajuste apropiado del régimen de inmunosupresión en pacientes con niveles de creatinina sérica elevada. Se debe tener cuidado cuando se ejercite con otros agentes cuyo efecto perjudicial sobre la función renal sea conocido.

Los pacientes tratados con ciclosporina y Sirolimus más allá de 3 meses tenían niveles más altos de creatinina sérica y menores tasas de filtración glomerular, calculado en comparación con pacientes tratados con ciclosporina y placebo o controles de azatioprina. Los pacientes que fueron correctamente retirados de ciclosporina tuvieron niveles séricos de creatinina inferiores y mayores tasas de filtración glomerular calculados, así como menor incidencia de malignidad, comparados con los pacientes restantes de ciclosporina. No se recomienda la administración continua de ciclosporina y Sirolimus como terapia de mantenimiento.

Basado en información de estudios clínicos posteriores, el uso de Sirolimus, micofenolato mofetilo y corticosteroides, en combinación con la inducción de receptores de anticuerpos IL-2, (IL2R Ab), no se recomienda en el ajuste de trasplante renal desde el comienzo.

La seguridad y eficacia de conversión de inhibidores de la calcineurina a Sirolimus en trasplante renal de mantenimiento los pacientes no han sido establecidos.

El uso concomitante de Sirolimus con un inhibidor de la calcineurina puede aumentar el riesgo de inhibidor de la calcineurina inducida síndrome urémico hemolítico /trombótica microangiopatía Púrpura/trombótica trombocitopénica.

#### Inhibidores de la reductasa HMG-CoA

En estudios clínicos, la administración concomitante de Sirolimus e Inhibidores de la reductasa HMG-CoA y/o fibratos fue bien tolerada. Durante la terapia de Sirolimus con o sin CsA, los pacientes deben supervisarse para lípidos elevados y pacientes administrados con inhibidor de la reductasa HMG-CoA o fibratos deben supervisarse para el posible desarrollo de rabiomiólisis y otras reacciones adversas.

#### Isoenzimas de Citocromo P450

La administración concomitante de Sirolimus con fuertes inhibidores de CYP3A4 (como keloconazole, voriconazol, itraconazol, telitromicina o

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

claritromycin) o inductores de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, rifabutina) no se recomienda.

#### Inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (ACE)

La administración concomitante de Sirolimus e inhibidores de la enzima angiotensina ha dado lugar a reacciones de tipo edema angioneurótico.

#### Vacunación

Los inmunosupresores pueden afectar la respuesta a la vacunación. Durante el tratamiento con inmunosupresores, incluyendo Sirolimus, la vacunación puede ser menos eficaz. Debe evitarse el uso de vacunas vivas durante tratamiento con Sirolimus.

#### Malignidad

Mayor susceptibilidad a infecciones y al posible desarrollo de linfoma y otras malignidades, especialmente de la piel, pueden resultar de inmunosupresión. Como de costumbre para los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel, la exposición al sol y a la luz UV debe estar limitada vistiendo ropa con protección solar y utilizando protector solar con un factor de protección alto.

#### Infecciones

La hipersupresión del sistema inmune también puede aumentar la susceptibilidad a la infección, incluyendo las infecciones oportunistas (bacterianas, micóticas, virales y protozoarias), infecciones fatales y sepsis. Entre estas condiciones están la nefropatía asociada al virus BK y al virus JC asociados con Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Estas infecciones a menudo están relacionadas con una alta carga de inmunosupresores totales y pueden conducir a condiciones serias o fatales que los médicos deben considerar en el diagnóstico diferencial en pacientes inmunodeprimidos con deterioro de la función renal o síntomas neurológicos.

Ha habido casos de Neumonía por Pneumocystis jirovecii (pneumocystis carinii) en pacientes que no reciben profilaxis antimicrobiana. Por lo tanto, se debe administrar profilaxis antimicrobiana para Neumonía por Pneumocystis jirovecii por los primeros 12 meses siguientes al trasplante.

3 Meses después del trasplante, especialmente para los pacientes con mayor riesgo de enfermedad por CMV se recomienda profilaxis citomegalovirus (CMV).

#### Deterioro hepático

En pacientes con deterioro hepático, se recomienda que los niveles de depresión total de sangre de Sirolimus sean vigilados estrechamente. En pacientes con deterioro hepático severo, se recomienda la reducción de la

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

dosis de mantenimiento a la mitad, basado en menor distancia. Debido a la prolongación del promedio de vida de estos pacientes, el control terapéutico del medicamento después de una dosis de carga o cambio de dosis debe realizarse durante un período prolongado de tiempo hasta que se alcancen concentraciones estables.

#### Población con transplante de hígado y pulmón

La seguridad y eficacia de Sirolimus como terapia inmunosupresora no se ha establecido en el hígado o los pacientes de transplante de pulmón, y por lo tanto no se recomienda tal uso.

En dos estudios clínicos en pacientes con transplante hepático de novo, el uso de Sirolimus más ciclosporina o tacrolimus se habría asociado con un aumento de trombosis de la arteria hepática, principalmente dando lugar a la pérdida o muerte de injerto.

- Un estudio clínico al azar en pacientes con transplante de hígado, convertidos a un régimen con inhibidor de la calcineurina (CNI) a un régimen basado en Sirolimus versus la continuación de un régimen basado en CNI por 6-144 meses post-transplante hepático no logró demostrar superioridad en TFG ajustado en base a los 12 meses (-4.45 ml/min y -3.07 ml/min, respectivamente). El estudio tampoco logró demostrar la no inferioridad de la tasa de pérdida de injerto combinado; faltan datos de supervivencia, o la muerte para el grupo de conversión de Sirolimus en comparación con el grupo de continuación del CNI. La tasa de mortalidad en el grupo de conversión de Sirolimus fue mayor que el grupo de continuación de la CNI, a pesar de que las tasas no fueron significativamente diferentes. Las tasas de interrupción prematura del estudio, de eventos adversos totales (e infecciones específicamente), y biopsia de rechazo al injerto de hígado aguda en 12 meses fueron todos significativamente mayores en el grupo de conversión de Sirolimus en comparación con el grupo de continuación del CNI.

Ha habido casos de dehiscencia anastomótica bronquial, más mortales en pacientes con transplante pulmonar de novo cuando Sirolimus ha sido utilizado como parte de un régimen inmunosupresor.

#### Efectos sistémicos

Ha habido informes de problemas o retraso en la cicatrización de la herida en pacientes que reciben Sirolimus, incluyendo limfocele y dehiscencia de la herida. Los pacientes con un índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m<sup>2</sup> puede estar en mayor riesgo de cicatrización anormal basado en datos de la literatura médica. También ha habido informes de acumulación de fluido,

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

incluyendo edema periférico, linfedema, derrame pleural y pericárdico, derrames (incluyendo hemodinámicamente significativos derrames en niños y adultos), en pacientes que reciben Sirolimus.

El uso de Sirolimus en pacientes con trasplante renal se asoció con colesterol sérico y mayores niveles de triglicéridos que pueden requerir tratamiento. Pacientes administrados con Sirolimus deben supervisarse para hiperlipidemia mediante pruebas de laboratorio y si se detecta la hiperlipidemia, se deben iniciar las intervenciones posteriores como dieta, ejercicio y agentes reductores de lípidos. La relación riesgo/beneficio debe considerarse en pacientes con hiperlipidemia establecido antes de iniciar un régimen inmunosupresor, incluyendo Sirolimus. Asimismo, el riesgo/beneficio de la terapia continua de Sirolimus debe ser reevaluada en pacientes con hiperlipidemia refractaria severa.

**Dosificación y Grupo Etario:** El tratamiento debe ser iniciado por y permanecer bajo la orientación de un especialista debidamente cualificado en trasplantes.

#### Posología

Tratamiento inicial (trasplante de 2 a 3 meses):

La dosis habitual para Sirolimus es una dosis única oral de 6mg, administrada tan pronto como sea posible después del trasplante, seguido de 2mg una vez al día hasta que estén disponibles resultados de seguimiento terapéutico del medicamento. Luego, la dosis de Sirolimus debe ser individualizada para obtener niveles en sangre de 4 a 12 ng/ml (análisis cromatográfico). La terapia de Sirolimus debe ser optimizada con un régimen de disminución de esteroides y ciclosporina microemulsión. Se sugirió que rangos de concentración de ciclosporina a través de los primeros 2-3 meses después de trasplante son 150-400 ng/ml (ensayo de monoclonal o técnica equivalente).

Para minimizar la variabilidad, el Sirolimus debe tomarse al mismo tiempo en relación con la ciclosporina, 4 horas después de la dosis de ciclosporina y consistentemente con o sin alimentos.

Terapia de Mantenimiento:

La ciclosporina debe suspenderse progresivamente durante las 4 a 8 semanas y las dosis de Sirolimus deben ajustarse para obtener niveles de sangre de 12 a 20 ng/ml (análisis cromatográfico). Sirolimus debería ser administrado con corticosteroides. En pacientes para quienes el retiro de la ciclosporina sea infructuoso o no pueda intentarse, la combinación de ciclosporina y Sirolimus no debería mantenerse por más de 3 meses post-trasplante. En estos

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

pacientes, cuando resulte clínicamente adecuado, Sirolimus puede suspenderse e instituirse un régimen inmunosupresor alternativo.

Monitoreo terapéutico del producto y ajuste de la dosis:

Los niveles en la sangre totales de Sirolimus deben ser monitoreados de cerca en las siguientes poblaciones de pacientes:

- (1) En pacientes con deterioro hepático
- (2) Cuando inductores o inhibidores de CYP3A4 se administran simultáneamente y después de su interrupción y/o
- (3) Si la dosis de ciclosporina es marcadamente reducida o suspendida, debido a que este grupo poblacional es más propenso y tiene requisitos especiales de dosificación.

El monitoreo terapéutico del medicamento no debe ser la única base para el ajuste de la terapia de Sirolimus. Especial atención debe darse a los síntomas y signos clínicos, biopsias de tejido y parámetros de laboratorio.

La mayoría de los pacientes que recibieron 2 mg de Sirolimus 4 horas después de ciclosporina tuvo las concentraciones totales en sangre de Sirolimus dentro del rango de 4 a 12 ng/ml (expresado como análisis cromatográfico alcalinidad). Una terapia óptima requiere monitoreo terapéutico de la concentración valle del medicamento en todos los pacientes.

De forma óptima, los ajustes en la dosis de Sirolimus deben basarse en más en un nivel único obtenido más de 5 días después de un cambio de dosificación anterior.

Los pacientes se pueden cambiar de Sirolimus solución oral a tabletas sobre una base de mg por mg. Se recomienda que una concentración valle debe tomarse 1 o 2 semanas después de cambiar las formulaciones o comprimidos para confirmar que la concentración valle dentro del rango de destino recomendado.

Tras la interrupción de la terapia de ciclosporina, se recomienda un intervalo objetivo de valle de 12 a 20 ng/ml (ensayo cromatográfico). La ciclosporina inhibe el metabolismo del Sirolimus, y, en consecuencia, los niveles de Sirolimus disminuirán cuando se suspenda la ciclosporina, a menos que se aumente la dosis de Sirolimus. En promedio, la dosis de Sirolimus tendrá que ser 4 veces mayor al conteo tanto de ausencia de interacción farmacocinética (aumento de segundo nivel) como del requisito de inmunosupresor aumentado en ausencia de ciclosporina (aumento de segundo nivel). La tasa a la que se

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

aumenta la dosis de Sirolimus debe corresponder a la tasa de eliminación de ciclosporina.

Si además se requieren ajustes en la dosis durante la terapia de mantenimiento (después de la interrupción de ciclosporina), en la mayoría de los pacientes estos ajustes pueden basarse en una proporción simple: nueva dosis de Sirolimus = dosis actual x (concentración objetivo/concentración actual). Una dosis de carga debe considerarse además una nueva dosis de mantenimiento cuando es necesario aumentar considerablemente las concentraciones de Sirolimus: Dosis de carga = 3 x (nueva dosis de mantenimiento - actual dosis de mantenimiento). La máxima dosis de Sirolimus administrada en un día no debe exceder 40mg. Si una dosis diaria estimada supera 40mg debido a la adición de una dosis de carga, la dosis de carga debe administrarse durante 2 días. Las concentraciones de Sirolimus deben controlarse al menos 3 a 4 días después de una dosis de carga.

Los rangos de concentración de 24 horas recomendadas para Sirolimus se basan en métodos cromatográficos. Se han utilizado diversas metodologías de ensayo para medir las concentraciones de sangre entera de Sirolimus. Actualmente en la práctica clínica, las concentraciones totales de Sirolimus en la sangre se miden tanto con metodologías de ensayo cromatográficos como con inmunoensayos. Los valores de concentración obtenidos con estas diferentes metodologías no son intercambiables. Los ajustes en la gama de destino deben hacerse según el ensayo que se utiliza para determinar las concentraciones de Sirolimus. Debido a que los resultados de laboratorio y los resultados de los ensayos son dependientes, y a que los resultados pueden cambiar con el tiempo, el ajuste del rango terapéutico objetivo debe hacerse con un conocimiento detallado del ensayo específico utilizado. Los médicos por lo tanto, deben permanecer continuamente informados por representantes responsables del laboratorio local sobre el rendimiento del método local utilizado para la determinación de la concentración de Sirolimus.

### Poblaciones especiales

#### Población negra

Hay información limitada que indica que los receptores de transplante renal negro (predominantemente afroamericanos) requieren dosis y concentraciones más altas de Sirolimus para lograr la misma eficacia como se observa en los pacientes no negros. Actualmente, los datos sobre la seguridad y eficacia son demasiado limitados para hacer recomendaciones específicas sobre el uso de Sirolimus en destinatarios de raza negra.

#### Población Mayor (más de 65 años)

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Los estudios clínicos con solución oral de Sirolimus no incluyeron un número suficiente de pacientes mayores de 65 años para determinar si van a responder de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

#### Deterioro de Renal

No se requiere ningún ajuste de dosis.

#### Deterioro hepático

La aclaración de la terapia con Sirolimus puede reducirse en pacientes con disfunción hepática. En pacientes con insuficiencia hepática severa, se recomienda reducir la dosis de mantenimiento de Sirolimus a aproximadamente la mitad.

En pacientes con insuficiencia hepática, se recomienda monitorizar cuidadosamente los niveles valle de Sirolimus en sangre total. No es necesario modificar la dosis de carga de Sirolimus.

- En pacientes con insuficiencia hepática severa, el control debe realizarse cada 5 a 7 días hasta tanto 3 niveles consecutivos hayan demostrado concentraciones estables de Sirolimus, después del ajuste de dosis o después de cargar la dosis debido a la demora en alcanzar el estado estacionario debido a la prolongación de la vida media.

#### Población pediátrica

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

Vía de administración: Oral.

Interacciones: Sirolimus es ampliamente metabolizado por la isoenzima CYP3A4 en la pared intestinal y el hígado. Sirolimus también es un sustrato para la bomba de eflujo multidroga, glicoproteína P (P-gp) situada en el intestino corto. Por lo tanto, la absorción y la posterior eliminación de Sirolimus pueden estar influenciadas por las sustancias que afectan a estas proteínas. Inhibidores de CYP3A4 (como ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina o claritromicina) disminuyen el metabolismo de Sirolimus y aumentan los niveles de Sirolimus. Inductores de CYP3A4 (como la rifampicina o rifabutina) aumentan el metabolismo de Sirolimus y disminuyen los niveles de Sirolimus. No se recomienda la administración concomitante de Sirolimus con inhibidores fuertes CYP3A4 o inductores CYP3A4.

Rifampicina (inductor CYP3A4)

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

La administración de dosis múltiples de rifampicina disminuyó las concentraciones de sangre entera de Sirolimus tras una dosis única de 10mg de solución oral de Sirolimus. La rifampicina aumenta la separación de Sirolimus por aproximadamente 5.5 veces y disminuyó la AUC y la Cmax en aproximadamente el 82% y el 71%, respectivamente. No se recomienda la administración concomitante de Sirolimus y rifampicina.

**Ketoconazol (inhibidor de la CYP3A4)**

Administración de dosis múltiples ketoconazol habría afectado significativamente la tasa y el grado de absorción de Sirolimus y la exposición de Sirolimus como solución oral reflejada por los aumentos en Sirolimus Cmax, tmax y AUC de 4.4 veces, 1.4 veces y 10.9 veces respectivamente. No se recomienda la administración concomitante de Sirolimus y ketoconazol.

**Voriconazol (inhibidor de la CYP3A4)**

La administración concomitante de Sirolimus (dosis única de 2mg con la administración de dosis múltiples de voriconazol oral (400mg cada 12 horas durante 1 día, luego 100mg cada 12 horas durante 8 días) en sujetos sanos, ha reportado que aumenta los niveles de Sirolimus Cmax y AUC en promedio 7 veces y 11 veces respectivamente. No se recomienda la administración concomitante de Sirolimus y voriconazol.

**Diltiazem (inhibidor de la CYP3A4)**

La administración oral simultánea de 10mg de solución oral de Sirolimus y 120mg de diltiazem habría afectado significativamente la biodisponibilidad de Sirolimus. Sirolimus Cmax, tmax y AUC se incrementaron 1.4 veces, 1.3 veces y 1.6 veces, respectivamente. Sirolimus no afectó la farmacocinética de diltiazem o sus metabolitos desacetildiltiazem y desmetildiltiazem. Si se administra diltiazem, deben controlarse los niveles de sangre de Sirolimus y puede ser necesario un ajuste de dosis.

**Verapamil (inhibidor de la CYP3A4).**

Administración de múltiples dosis de verapamil y Sirolimus solución oral habría afectado significativamente la velocidad y el grado de absorción de ambos medicamentos. Los niveles de totales en sangre de Sirolimus Cmax, tmax y AUC aumentaron 2.3 veces, 1.1 veces y 2.2 veces, respectivamente. Plasma S(-) verapamil Cmax y AUC fueron aumentando 1.5 veces y tmax fue disminuido 24%. Deben controlarse los niveles de Sirolimus y debe considerarse la reducción de la dosis adecuada de ambos medicamentos.

**Eritromicina (inhibidor de la CYP3A4)**

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

La administración de dosis múltiples de solución oral de eritromicina y Sirolimus aumentó significativamente la velocidad y el grado de absorción de ambos medicamentos. Los niveles totales en la sangre de Sirolimus Cmax, tmax y AUC se incrementaron 4.4 veces, 1.4 veces y 4.2 veces, respectivamente. La Cmax, tmax y AUC de eritromicina plasma base se incrementaron, 1.6 veces, 1.3 veces y 1.7 veces, respectivamente. Deben controlarse los niveles de Sirolimus y debe considerarse la reducción de la dosis adecuada de ambos medicamentos.

#### Ciclosporina (sustrato de CYP3A4)

La velocidad y el grado de absorción de Sirolimus aumentaron significativamente por la administración concomitantemente de ciclosporina (CsA). Sirolimus administrado concomitantemente (5mg) y a las 2 horas (5mg) y a las 4 horas (10mg) después de administrar la CsA (300mg), resultó en aumento del nivel de Sirolimus AUC aproximadamente en un 183%, 141% y en un 80%, respectivamente. El efecto de la CsA también se reflejó en aumentos de Sirolimus Cmax y tmax. Cuando es administrado 2 horas antes de la administración de CsA, los niveles de Sirolimus Cmax y AUC no fueron afectados. La monodosis de Sirolimus no afectó la farmacocinética de la ciclosporina (microemulsión) en voluntarios sanos cuando se administra simultáneamente o con 4 horas de diferencia. Se recomienda que el Sirolimus sea administrado 4 horas después de la ciclosporina (microemulsión).

#### Anticonceptivos orales

No se observó ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa entre solución oral de Sirolimus y 0,3mg de norgestrel/0.03 mg etinil estradiol. Aunque los resultados de un estudio de interacción de dosis única con el anticonceptivo oral indican la falta de una interacción farmacocinética, los resultados no pueden excluir la posibilidad de cambios en la farmacocinética que podrían afectar a la eficacia del tratamiento a largo plazo de durante la administración de anticonceptivos orales con Sirolimus.

#### Otras posibles interacciones

Los inhibidores moderados y débiles de CYP3A4 pueden disminuir el metabolismo de Sirolimus y aumentar los niveles en sangre el Sirolimus (por ejemplo, antagonistas del calcio: nicardipina; agentes antimicóticos: clotrimazol, fluconazol; antibióticos: troleandomicina; otras sustancias: bromocriptina, cimetidina, danazol, inhibidores de proleaza).

Los Inductores de CYP3A4 pueden aumentar el metabolismo de Sirolimus y disminuir los niveles en sangre de Sirolimus (p. ej., St. John's Wort (*Hypericum perforatum*), anticonvulsivos: carbamazepina, fenobarbital,

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

fenitoína) inhiben la actividad de estas isoenzimas in vivo ya que las concentraciones de sirolimus necesarias para producir la inhibición son mucho mayores que los observados en los pacientes que recibieron dosis terapéuticas de Sirolimus. Inhibidores de la P-gp pueden disminuir el flujo de Sirolimus desde las células intestinales y aumentar los niveles de Sirolimus.

El jugo de toronja afecta el metabolismo mediado por el CYP3A4 y por lo tanto debe evitarse.

Interacciones farmacocinéticas pueden observarse con agentes procinéticos gastrointestinales, como la cisaprida o la metoclopramida.

No se observó ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa entre Sirolimus y cualquiera de las siguientes sustancias: aciclovir, atorvastatina, digoxina, glibenclamida, metilprednisolona, nifedipina, prednisolona y trimetoprim/sulphamethoxazole.

#### Embarazo y lactancia

Mujeres en maternidad potencial

Mecanismos de contracepción eficaz deben utilizarse durante la terapia de Sirolimus y 12 semanas después de que sea suspendida su administración.

#### Embarazo

No existen datos adecuados del uso de Sirolimus en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva: se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. Sirolimus no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Mecanismos de contracepción eficaz deben utilizarse durante la terapia de Sirolimus y 12 semanas después de que sea suspendida la administración de Sirolimus.

#### Lactancia materna

Después de la administración radiomarcada de Sirolimus, la radioactividad se excreta en la leche de ratas lactantes. Se desconoce si Sirolimus se excreta en la leche humana. Debido a las potenciales reacciones adversas de Sirolimus en los bebés amamantados, la lactancia debe suspenderse durante la terapia.

#### Fertilidad

Se han observado deficiencias de los parámetros de esperma entre algunos pacientes tratados con Sirolimus. Estos efectos han sido reversibles tras la interrupción de Sirolimus en la mayoría de los casos.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

No se ha realizado ningún estudio sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Efectos adversos: Las reacciones adversas reportadas más comúnmente (ocurridos en > 10% de los pacientes) son trombocitopenia, anemia, Pirexia, hipertensión, hipopotasemia, hipofosfatemia, infección del tracto urinario, hipercolesterolemia, hiperglucemia, hipertriglicelidaemia, dolor abdominal, limfocele, edema periférico, artralgia, acné, diarrea, dolor, estreñimiento, náuseas, dolor de cabeza, aumento de la creatinina y aumento de la lactato deshidrogenasa sanguínea (LHD). La incidencia de las reacciones adversas puede aumentar en tanto aumente el nivel de Sirolimus.

La siguiente lista de reacciones adversas se basa en la experiencia de los estudios clínicos y en la experiencia post-mercadeo:

Dentro de las clases del sistema de órganos, las siguientes reacciones adversas se enumeran de acuerdo con la frecuencia (número de pacientes espera que la reacción de la experiencia), utilizando las siguientes categorías: Muy común (~ 1/10); común (~ 1/100 a < 1/10); raro (~ 1/1000 a < 1/100); raras (21/10.000 a < 1/1000).

La mayoría de los pacientes estaban en regímenes inmunosupresores, que incluían Sirolimus en combinación con otros fármacos inmunosupresores.

1. Infecciones e infestaciones:

Efectos comunes: Sepsis, neumonía, pielonefritis, herpes simple, micótico, viral e infecciones bacterianas (por ejemplo, infecciones por micobacterias, incluyendo Vito de tuberculosis, virus de Epstein-Barr, CMV y Herpes zoster).

Efectos muy comunes: Infección del tracto urinario.

No conocidas: Enterocolitis de Clostridium difficile

2. Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos):

Efectos comunes: cáncer de piel.

Efectos muy comunes: Trastorno Linfomal postransplante linfoproliferativa.

3. Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:

Efectos comunes: Leukopenia de síndrome urémico hemolítico y de púrpura de trombótica, trombocitopaenica, neutropenia.

Efectos muy comunes: Antitrombo citopenia, anemia.

Efectos poco comunes: Pancitopenia.

4. Trastornos del sistema inmunológico:

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Efectos raros: Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides, angioedema, dermatitis exfoliativa y vasculitis de hipersensibilidad.

5. Trastornos del metabolismo y nutrición:

Efectos comunes: Diabetes mellitus.

Efectos muy comunes: Hipopotasemia, hipofosfatemia, hipercolesterolemia, hiperglucemia, hipertrigliceridemia

6. Trastornos del sistema nervioso:

Efectos muy comunes: Dolor de cabeza.

7. Trastornos Cardíacos:

Efectos comunes: Taquicardia.

Efectos poco comunes: Derrame pericárdico (incluyendo hemodinámicamente significativa derrames en niños y adultos).

8. Trastornos vasculares:

Efectos comunes: Trombosis venosa profunda.

Efectos muy comunes: Hipertensión linfocele.

Efectos muy comunes: Embolia pulmonar

Efectos raros: Linfedema.

9. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Efectos comunes: Neumonitis, derrame pleural, epistaxis.

Efectos poco comunes: Hemorragia pulmonar.

Efectos raros: Proteinosis Alveolar.

10. Trastornos Gastrointestinales:

Efectos comunes: Estomatitis, ascitis

Efectos muy comunes: Dolor Abdominal, diarrea, estreñimiento, náuseas

Efectos poco comunes: Pancreatitis

11. Trastornos hepatobiliares:

Efectos comunes: Pruebas de la función del hígado anormales

No conocidos: Fallo del hígado

12. Trastornos del tejido piel y subcutáneo:

Efectos comunes: Erupción.

Efectos muy comunes: acné

13. Trastornos Musculo-esquelético y del tejido conectivo:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700

Bogotá - Colombia

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Efectos comunes: Osteonecrosis  
Efectos muy comunes: Artralgia

14. Trastornos renales y urinarios:

Efectos comunes: Proteinuria

Efectos desconocidos: Síndrome nefrótico

No conocidos: Glomemlosclerosis segmentaria Focal

15. Trastornos Generales y de administración del sitio condiciones:

Efectos comunes: Personas con problemas de cicatrización, edema

Efectos muy comunes: Pirexia periférico, edema, dolor

16. Investigaciones:

Efectos Comunes: Aumento de niveles del aspartato aminotransferasa y de la alanina aminotransferasa.

Efectos muy comunes: Aumento del lactato dehidrogenasa sanguíneo y de los niveles de creatinina en la sangre.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

La inmunosupresión aumenta la susceptibilidad al desarrollo de linfoma y otras enfermedades malignas, especialmente de la piel.

Se han reportado casos de nefropatía asociada al virus de BK, así como casos de virus JC asociados a Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), en pacientes tratados con inmunosupresores, incluyendo Sirolimus.

Se ha reportado hepatotoxicidad. Puede aumentar el riesgo en tanto aumenta el nivel de Sirolimus. Se han reportado informes raros de necrosis hepática fatal con niveles de Sirolimus canal elevada.

Casos de enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y con poca frecuencia bronquiolitis obliterante neumonía organización (BOOP) y fibrosis pulmonar), algunos fatales, con ninguna etiología infecciosa identificada, han ocurrido en pacientes que reciben regímenes inmunosupresores incluyendo Sirolimus. En algunos casos, la enfermedad pulmonar intersticial se ha resuelto con la suspensión de la reducción de la dosis de Sirolimus. Puede aumentar el riesgo en tanto aumenta el nivel de Sirolimus.

Se han notificado casos de cicatrización anormal posterior a la cirugía de trasplante, incluyendo dehiscencia fascial, hernia quirúrgica e interrupción anastomótica (por ejemplo: heridas, vascular, de los conductos respiratorios, ureteral y biliar).

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Deficiencias en los parámetros de esperma se han observado en algunos pacientes tratados con Sirolimus. Estos efectos han sido reversibles tras la interrupción de Sirolimus en la mayoría de los casos.

En pacientes con función de retraso de injerto, Sirolimus puede retrasar la recuperación de la función renal.

El uso concomitante de Sirolimus con un inhibidor de la calcineurina puede aumentar el riesgo de calcineurina inducida por inhibidor TMA de TTP de HUS. Se ha reportado Glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

También ha habido informes de acumulación de fluido, incluyendo edema periférico, linfedema, derrame pleural y pericárdico, derrames (incluyendo derrames hemodinámicamente significativos en niños y adultos) en pacientes que reciben Sirolimus.

En un estudio de evaluación de la seguridad y eficacia de conversión de inhibidores de la calcineurina a Sirolimus (niveles de mantenimiento de destino de 12-20 ng/ml en pacientes con trasplante renal, el reclutamiento fue detenido en el subconjunto de pacientes (n = 90) con una tasa de filtración glomerular de línea de base de menos de 40 ml/min. Hubo una mayor tasa de eventos adversos graves, incluyendo neumonía, rechazo agudo, pérdida del injerto y la muerte, en este grupo de tratamiento de Sirolimus (n = 60, post-trasplante promedio de tiempo de 36 meses).

#### Sobredosis

Actualmente, existe una mínima experiencia en sobredosis. Un paciente experimentó un episodio de fibrilación auricular después de la ingestión de 150 mg de Sirolimus. Por lo general, medidas de apoyo deben ser iniciadas en todos los casos de sobredosis. Basado en la baja solubilidad acuosa y en las altas proteínas plasmáticas y de eritrocitos del Sirolimus, se prevé que Sirolimus no será dializable significativamente.

#### Incompatibilidades:

No se han informado.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

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

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos presentados como evidencia del proceso de absorción para el producto de la referencia.

### 3.2.19. ANDRODEX 150 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20054993  
Radicado : 2012127405  
Fecha : 2012/10/26  
Interesado : Vitalchem Laboratories de Colombia S.A.  
Fabricante : Cipla Ltd.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 150 mg de bicalutamida.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Indicaciones: Monoterapia cáncer de próstata avanzado.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Mujeres y niños. Administración concomitante con la terfenadina, el astemizol o la cisaprida.

Precauciones y Advertencias: La bicalutamida debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa. La bicalutamida se metaboliza ampliamente en el hígado. Los datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática grave sugieren que la excreción de bicalutamida puede ser retrasado y podría conducir a una mayor acumulación. Pruebas periódicas de la función hepática debe ser considerado para hepática - pacientes por deterioro de terapia a largo plazo.

En los ensayos clínicos con bicalutamida en monoterapia para el cáncer de próstata, ginecomastia y dolor en los senos se han descrito hasta en un 38% y un 39% de los pacientes, respectivamente.

Dosificación y Grupo Etario: Varones adultos incluyendo pacientes geriátricos: 150 mg una vez al día durante un periodo mínimo de 2 años.

Vía de administración: Oral.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Interacciones:** Los estudios “in vitro” han demostrado que bicalutamida puede desplazar al anticoagulante cumarínico como warfarina de sus lugares de unión a proteínas; por tanto, se recomienda que si se inicia el tratamiento con bicalutamida en pacientes que ya están recibiendo anticoagulantes cumarínicos, debe monitorizarse estrechamente el tiempo de protrombina.

**Efectos Adversos:** La bicalutamida es un medicamento en general bien tolerado, puede tener ciertos efectos secundarios esperados como pruritos, tumefacción y ginecomastia que pueden reducirse con la castración concomitante. Puede asociarse con la aparición de diarrea, náuseas, vómito, astenia y piel seca.

**Condición de Venta:** Con fórmula facultativa.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad para el producto de la referencia en la concentración de 150 mg y en la forma farmacéutica de Tabletas Recubiertas.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos presentados como evidencia del proceso de absorción para el producto de la referencia.

### **3.2.20. MYFORTIC COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES 360 mg**

Expediente : 19934076 / 19934077  
Radicado : 2012127174  
Fecha : 2012/10/25  
Interesado : Novartis de Colombia S.A.  
Fabricante : Novartis Pharma Stein AG.

**Composición:**

Cada comprimido contiene micofenolato sódico equivalente a ácido micofenólico 360 mg.

Cada comprimido contiene micofenolato sódico equivalente a ácido micofenólico 180 mg.

**Forma farmacéutica:** Tableta.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Indicaciones: Indicado en asociación con ciclosporina microemulsión y corticosteroides en la profilaxis del rechazo del trasplante, para pacientes receptores de alotrasplantes renales.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al micofenolato sódico, al ácido micofenólico, al micofenolato mofetilo o a cualquiera de las excipientes. Elevado riesgo de formación de linfomas y otras neoplasias malignas, particularmente las de la piel. Sobredepresión del sistema inmunitario con elevada susceptibilidad a la infección. Los pacientes con enfermedad del aparato digestivo grave y activa deben tratarse con cautela. No debe efectuarse durante el embarazo salvo en caso estrictamente necesario. No ha de ser utilizado por madres lactantes salvo que se justifique claramente tras sopesar los riesgos y los beneficios. No administrar concomitantemente con la colestieramina y fármacos que interfieran en la circulación enterohepática. Cuidado con el uso simultáneo de la azatioprina, del aciclovir y de los antiácidos que contengan magnesio de hidróxido de aluminio.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia, con el fin de continuar el proceso de renovación del Registro Sanitario.

- Evaluación farmacológica de los estudios Farmacocinéticos.
- Prospecto Internacional No. 2011-PSB/GLC-0433-s de julio de 2011.
- Declaración sucinta No. 2011-PSB/GLC-0433-s de julio de 2011.

Indicaciones: Indicado en asociación con ciclosporina y corticoides en la profilaxis del rechazo del trasplante, para pacientes receptores de alotrasplantes renales.

Contraindicaciones: Myfortic está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad al micofenolato sódico, al ácido micofenólico, al micofenolato mofetilo o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias: Pacientes con deficiencias hereditarias raras de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT)  
Myfortic es un inhibidor de la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH). En consecuencia, en teoría, debe evitarse en pacientes con deficiencias hereditarias raras de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT), como el síndrome de Lesch-Nyhan o de Kelley-Seegmiller.

Mujeres en edad de procrear, embarazo y lactancia

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

El uso de Myfortic durante el embarazo se asocia con un aumento del riesgo de malformaciones congénitas. El tratamiento con Myfortic no debe iniciarse en mujeres en edad de procrear hasta obtener una prueba de embarazo negativa. Véase la información sobre el uso durante el embarazo y la necesidad de usar métodos anticonceptivos en el apartado mujeres en edad de procrear, embarazo, lactancia y pacientes de sexo masculino.

Myfortic no debe usarse durante la lactancia.

### Cáncer

En los pacientes que reciben tratamientos inmunodepresores a base de asociaciones de fármacos, entre ellos Myfortic, aumenta el riesgo de presentar linfomas y otras neoplasias malignas, en particular cutáneas. El riesgo parece relacionarse con la intensidad y la duración de la inmunodepresión y no con el uso de un determinado fármaco. Una recomendación general para minimizar el riesgo de cáncer de la piel es limitar la exposición a la luz solar y a la radiación ultravioleta llevando ropa protectora y usando un filtro solar con un factor de protección elevado.

### Infecciones

Es necesario indicar a los pacientes tratados con Myfortic que deben notificar de inmediato cualquier signo de infección, hematoma inesperado, hemorragia o cualquier otra manifestación de mielodepresión.

La inmunodepresión excesiva incrementa la sensibilidad a infecciones, incluidas las infecciones oportunistas o mortales y la septicemia.

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), a veces mortales, en pacientes tratados con derivados del ácido micofenólico, como el micofenolato mofetilo y el micofenolato sódico. Los pacientes implicados presentaban generalmente factores de riesgo de LMP, como puede ser un tratamiento inmunodepresor o una disfunción inmunitaria. Si un paciente inmunodeprimido presenta síntomas neurológicos, el médico debe considerar la LMP en el diagnóstico diferencial y consultar a un neurólogo si el estado clínico lo requiere. En los pacientes inmunodeprimidos con deterioro de la función renal, el diagnóstico diferencial debe abarcar la nefropatía asociada al poliomavirus (NAPV), especialmente aquella causada por el virus BK. En los pacientes que presenten LMP o NAPV debe considerarse la posibilidad de reducir la inmunodepresión total; sin embargo, dicha reducción podría poner en peligro el injerto en los pacientes trasplantados.

### Discrasias sanguíneas

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

En los pacientes tratados con Myfortic debe vigilarse la aparición de discrasias sanguíneas (p.ej. neutrocitopenia o anemia, véase el apartado reacciones adversas), que pueden relacionarse con el propio AMF, con medicamentos concomitantes, con infecciones víricas o con una combinación de estas causas. Los pacientes que tomen Myfortic deben someterse a hemogramas completos semanales durante el primer mes de tratamiento, quincenales durante el segundo y el tercer meses, y mensuales durante el resto del primer año. En caso de discrasia sanguínea (p.ej. neutrocitopenia con un recuento absoluto de neutrófilos  $<1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$  o anemia) puede ser conveniente interrumpir o suspender la administración de Myfortic.

Se han notificado casos de aplasia eritrocitaria pura (AEP) en pacientes tratados simultáneamente con derivados del AMF y otros inmunodepresores. Se desconoce el mecanismo por el cual los derivados del AMP inducen la AEP; también se desconoce la contribución relativa de los otros inmunodepresores y sus asociaciones incluidos en el régimen inmunodepresor. No obstante, los derivados del AMF pueden provocar discrasias sanguíneas. En algunos casos, la AEP fue reversible al reducir la dosis del derivado del AMF o al suspenderlo. Sin embargo, la disminución de la inmunodepresión puede poner en peligro el injerto. A fin de reducir al mínimo el riesgo de rechazo del injerto, el tratamiento con Myfortic sólo debe modificarse con una supervisión apropiada.

#### Vacunas

Debe advertirse a los pacientes que las vacunas pueden ser menos eficaces durante el tratamiento con el AMF y que debe evitarse el uso de vacunas atenuadas (elaboradas con microbios vivos). Antes de prescribir la vacuna antigripal, deben consultarse las directrices nacionales al respecto.

#### Trastornos gastrointestinales

Dado que los derivados del AMF se han asociado con una mayor incidencia de reacciones adversas digestivas, que han incluido casos infrecuentes de ulceración, hemorragia y perforación gastrointestinales, Myfortic debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedades graves y activas del aparato digestivo.

#### Asociación con otros fármacos

Myfortic se ha asociado con los siguientes fármacos en los ensayos clínicos: globulina antitumoral, basilixumab, ciclosporina en microemulsión y corticoesteroides. No se ha investigado la eficacia ni la seguridad de Myfortic asociado con otros inmunodepresores.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Dosificación y Grupo etario:** La dosis recomendada es de 720 mg (cuatro comprimidos gastrorresistentes de Myfortic de 180 mg o dos de 360 mg) administrados dos veces al día (dosis diaria de 1440 mg). Si los pacientes están recibiendo 2 g de micofenolato mofetilo (MFM), el tratamiento puede sustituirse por 720 mg de Myfortic dos veces al día (dosis diaria de 1440 mg).  
**Población general a la que se dirige el tratamiento**

El tratamiento con Myfortic debe ser instituido y mantenido por especialistas en trasplantes debidamente cualificados.

En los pacientes recién trasplantados, la administración de Myfortic debe empezar en las 48 horas siguientes al trasplante.

Myfortic puede tomarse con o sin alimentos.

#### **Poblaciones especiales**

##### **Disfunción renal**

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes que presenten un retraso del funcionamiento del riñón trasplantado durante el periodo postoperatorio (véase el apartado Farmacocinética). Se requiere una supervisión cuidadosa de los pacientes con disfunción renal crónica grave (velocidad de filtración glomerular  $<25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ ).

##### **Disfunción hepática**

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes receptores de un trasplante renal que padezcan una hepatopatía parenquimatosa grave.

##### **Pacientes pediátricos**

No se han demostrado la inocuidad y la eficacia de Myfortic en los pacientes pediátricos. Se dispone de datos farmacocinéticos limitados en pacientes pediátricos receptores de trasplantes renales.

##### **Ancianos**

No es necesario ajustar la dosis en esta población.

##### **Tratamiento durante episodios de rechazo**

El rechazo del injerto renal no modifica la farmacocinética del ácido micofenólico; no es necesario reducir la dosis ni interrumpir la administración de Myfortic.

##### **Forma de administración**

Los comprimidos de Myfortic no deben triturarse para no dañar el recubrimiento gastrorresistente.

##### **Vía de Administración: Oral.**

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Interacciones:** Interacciones observadas por las que no se recomienda el uso concomitante

**Azatioprina:** no se recomienda coadministrar Myfortic con la azatioprina pues no se ha estudiado esta asociación

**Vacunas elaboradas con microbios vivos:** no deben administrarse vacunas elaboradas con microbios vivos a pacientes con deficiencias inmunitarias. Puede observarse una menor respuesta de los anticuerpos a otras vacunas.

**Interacciones observadas que deben tenerse en cuenta**

**Aciclovir:** en caso de disfunción renal pueden observarse concentraciones plasmáticas más elevadas tanto del glucurónido del ácido micofenólico (GAMF) como del aciclovir. En consecuencia, existe la posibilidad de que dos fármacos compitan por la secreción tubular, aumentando todavía más las concentraciones del GAMF y del aciclovir. Se requiere una estrecha supervisión de los pacientes que se encuentran en esta situación.

**Fármacos gastroprotectores**

**Antiácidos a base de hidróxido de magnesio y de aluminio**

La absorción del micofenolato sódico disminuye cuando se administra con antiácidos. La coadministración de Myfortic con antiácidos que contienen hidróxido de aluminio y de magnesio reduce un 37% la exposición sistémica al AMF y un 25% su concentración máxima. Se recomienda cautela al coadministrar antiácidos que contienen hidróxido de aluminio y de magnesio con Myfortic.

**Inhibidores de la bomba de protones**

En voluntarios sanos, la coadministración de 1000 mg de MFM y de 40 mg de pantoprazol dos veces al día disminuyó un 27% el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo (AUC) y un 57% la concentración plasmática máxima (Cmax) del AMF. No obstante, en el mismo estudio, no se observaron variaciones de la farmacocinética del AMF tras la coadministración de Myfortic y pantoprazol.

**Ganciclovir:** la adición del ganciclovir no afecta la farmacocinética del AMF ni de su glucurónido. La depuración del ganciclovir no varía en caso de una exposición terapéutica al AMF. Sin embargo, en los pacientes con disfunción renal, la coadministración de Myfortic con el ganciclovir requiere un estricto cumplimiento de la posología recomendada del ganciclovir así como una supervisión cuidadosa del paciente.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Tacrolimús: en un ensayo de diseño cruzado sobre la calcineurina en pacientes con trasplante renal estable, se midieron los parámetros farmacocinéticos de Myfortic en el estado de equilibrio durante el tratamiento con Neoral® o con el tacrolimús. La media del AUC del AMF fue un 19% mayor, y la media de la Cmax cerca de un 20% menor. A la inversa, las medias del AUC y de la Cmax del glucurónido fueron un 30% más bajas con el tratamiento con el tacrolimús con respecto al tratamiento con Neoral®.

Ciclosporina A: al estudiarse en pacientes con trasplante renal estable, la administración de Myfortic en el estado de equilibrio no modificó la farmacocinética de la ciclosporina A.

Interacciones previsibles que deben tenerse en cuenta

Colestiramina y fármacos que interfieren con la circulación enterohepática: dado que la colestiramina tiene la capacidad de bloquear la circulación entérica de fármacos, puede reducir la exposición sistémica al AMF. Por lo tanto, se requiere precaución al coadministrar la colestiramina o fármacos que interfieren con la circulación enterohepática porque podrían reducir la eficacia de Myfortic.

Anticonceptivos orales: los anticonceptivos orales son metabolizados por oxidación, mientras que Myfortic es metabolizado por glucuronidación. Los anticonceptivos orales normalmente no tienen un efecto clínico significativo en la farmacocinética de Myfortic. No obstante, dado que no se conoce el efecto a largo plazo de Myfortic en la farmacocinética de los anticonceptivos orales, es posible que la eficacia de estos últimos sea afectada.

Efectos Adversos: Resumen del perfil de toxicidad

A continuación figuran las reacciones adversas registradas en dos ensayos clínicos comparativos que evaluaron la seguridad de Myfortic y del micofenolato mofetilo en 423 pacientes recién trasplantados y en 322 pacientes con trasplante renal en fase de mantenimiento (aleatorizados en una proporción 1:1). La incidencia de reacciones adversas fue similar entre los tratamientos en cada población.

Las reacciones adversas que se observaron con mayor frecuencia (=10%) al asociar Myfortic con ciclosporina en microemulsión y corticoesteroides fueron la leucocitopenia y la diarrea.

Neoplasias malignas

El riesgo de presentar linfomas y otras neoplasias malignas, en particular de la piel, es mayor en pacientes que reciben un tratamiento inmunodepresor que asocia varios fármacos, incluido el AMF. En los ensayos clínicos de Myfortic se registraron las siguientes incidencias de neoplasias malignas: afección

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

linfoproliferativa o linfoma en 2 pacientes recién trasplantados (0,9%) y en 2 pacientes con trasplante renal en fase de mantenimiento (1,3%) tratados con Myfortic durante un año; carcinoma de la piel distinto del melanoma en el 0,9% de los pacientes recién trasplantados y en el 1,8% de los pacientes con trasplante renal en fase de mantenimiento tratados con Myfortic durante un año; otros tipos de tumores malignos en el 0,5% de los pacientes recién trasplantados y en el 0,6% de los pacientes con trasplante renal en fase de mantenimiento.

#### Infecciones oportunistas

El riesgo de contraer infecciones oportunistas es mayor en los pacientes receptores de trasplantes, y la inmunodepresión total aumenta este riesgo. En los ensayos clínicos comparativos, las infecciones oportunistas más frecuentes observadas durante un periodo de un año en pacientes con un trasplante renal reciente tratados con Myfortic y otros inmunodepresores fueron las infecciones por citomegalovirus (CMV), candidiasis y herpes simple. La incidencia total de infecciones por CMV (seropositividad, viremia o manifestaciones clínicas) observada en los ensayos clínicos de Myfortic fue del 21,6% en los pacientes recién trasplantados y del 1,9% en los pacientes con trasplante renal en fase de mantenimiento.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos En la Tabla 1 a continuación, las reacciones adversas se clasificaron en orden decreciente de frecuencia de la siguiente manera: muy frecuentes (= 1/10); frecuentes (= 1/100 < 1/10); infrecuentes (= 1/1000, < 1/100); raras (= 1/10 000, < 1/1000) muy raras (< 1/10 000), incluidos los casos aislados. Las reacciones adversas figuran en orden de gravedad decreciente en cada categoría de frecuencia

Las reacciones adversas de la Tabla 1 mostraron una relación posible o probable con Myfortic en los dos ensayos multicéntricos de fase III comparativos, aleatorizados y de doble enmascaramiento: uno de ellos se llevó a cabo en pacientes con trasplante renal reciente y el otro en pacientes con trasplante renal en fase de mantenimiento. En ambos se administró Myfortic con una dosis de 1440 mg al día durante 12 meses junto con ciclosporina en microemulsión y corticoesteroides. Las reacciones adversas aparecen por órgano o sistema según la clasificación del diccionario MedDRA.

Tabla 1. Reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con Myfortic en los dos ensayos clínicos fundamentales de fase III

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Nota: Los pacientes con un trasplante renal recibieron 1440 mg diarios de Myfortic durante un año. El perfil de las reacciones adversas fue similar entre los pacientes recién trasplantados y los que se encontraban en fase de mantenimiento, aunque la incidencia tendió a ser inferior en este segundo grupo.

Reacciones adversas notificadas desde la comercialización del producto  
Las siguientes reacciones adversas se han notificado desde la comercialización de Myfortic en forma de notificaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura científica. Dado que estas reacciones son comunicadas de forma voluntaria por una población de tamaño incierto es imposible calcular de forma fiable su frecuencia, por lo que se han clasificado en la categoría de “frecuencia desconocida”. Las reacciones adversas se enumeran por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, en orden de gravedad decreciente.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: el exantema se ha notificado como una reacción adversa en los ensayos clínicos posteriores a la aprobación del medicamento, desde la comercialización y en informes espontáneos.

Las siguientes reacciones adversas se consideran efectos de la clase farmacológica de los derivados del AMF

Infecciones e infestaciones: infecciones graves, a veces potencialmente mortales, que incluyen meningitis, endocarditis infecciosa, tuberculosis e infección micobacteriana atípica. Nefropatía asociada al poliomavirus (NAPV), especialmente aquella causada por el virus BK. Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva, a veces mortales.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: neutrocitopenia, pancitopenia. Se han descrito casos de aplasia eritrocitaria pura en pacientes tratados con derivados del AMF junto con otros inmunodepresores.

Trastornos gastrointestinales: colitis, esofagitis (que puede incluir colitis y esofagitis por CMV), gastritis por CMV, pancreatitis, perforación intestinal, hemorragia gastrointestinal, úlceras gástricas, úlceras duodenales, íleo.

Población geriátrica

En general, en los ancianos es mayor el riesgo de reacciones adversas debido a la inmunodepresión. En los ensayos clínicos con Myfortic, los ancianos que recibieron Myfortic en el contexto de una politerapia inmunodepresora no

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

mostraron un mayor riesgo de reacciones adversas que los individuos más jóvenes.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar para los productos de la referencia y con el fin de continuar el proceso de renovación del Registro Sanitario:

- La evaluación farmacológica de los estudios Farmacocinéticos.
- El Prospecto Internacional No. 2011-PSB/GLC-0433-s de julio de 2011.
- La Declaración sucinta No. 2011-PSB/GLC-0433-s de julio de 2011.

**Composición:**

Cada comprimido contiene micofenolato sódico equivalente a ácido micofenólico 360 mg

Cada comprimido contiene micofenolato sódico equivalente a ácido micofenólico 180 mg.

Forma farmacéutica: Tableta.

**Indicaciones:** Indicado en asociación con ciclosporina y corticoides en la profilaxis del rechazo del trasplante, para pacientes receptores de alotrasplantes renales.

**Contraindicaciones:** Myfortic está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad al micofenolato sódico, al ácido micofenólico, al micofenolato mofetilo o a cualquiera de los excipientes.

**Precauciones y Advertencias:** Pacientes con deficiencias hereditarias raras de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT) Myfortic es un inhibidor de la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH). En consecuencia, en teoría, debe evitarse en pacientes con deficiencias hereditarias raras de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT), como el síndrome de Lesch-Nyhan o de Kelley-Seegmiller.

**Mujeres en edad de procrear, embarazo y lactancia**

El uso de Myfortic durante el embarazo se asocia con un aumento del riesgo de malformaciones congénitas. El tratamiento con Myfortic no

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

debe iniciarse en mujeres en edad de procrear hasta obtener una prueba de embarazo negativa. Véase la información sobre el uso durante el embarazo y la necesidad de usar métodos anticonceptivos en el apartado mujeres en edad de procrear, embarazo, lactancia y pacientes de sexo masculino.

**Myfortic no debe usarse durante la lactancia.**

### **Cáncer**

En los pacientes que reciben tratamientos inmunodepresores a base de asociaciones de fármacos, entre ellos Myfortic, aumenta el riesgo de presentar linfomas y otras neoplasias malignas, en particular cutáneas. El riesgo parece relacionarse con la intensidad y la duración de la inmunodepresión y no con el uso de un determinado fármaco. Una recomendación general para minimizar el riesgo de cáncer de la piel es limitar la exposición a la luz solar y a la radiación ultravioleta llevando ropa protectora y usando un filtro solar con un factor de protección elevado.

### **Infecciones**

Es necesario indicar a los pacientes tratados con Myfortic que deben notificar de inmediato cualquier signo de infección, hematoma inesperado, hemorragia o cualquier otra manifestación de mielodepresión.

La inmunodepresión excesiva incrementa la sensibilidad a infecciones, incluidas las infecciones oportunistas o mortales y la septicemia.

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), a veces mortales, en pacientes tratados con derivados del ácido micofenólico, como el micofenolato mofetilo y el micofenolato sódico. Los pacientes implicados presentaban generalmente factores de riesgo de LMP, como puede ser un tratamiento inmunodepresor o una disfunción inmunitaria. Si un paciente inmunodeprimido presenta síntomas neurológicos, el médico debe considerar la LMP en el diagnóstico diferencial y consultar a un neurólogo si el estado clínico lo requiere. En los pacientes inmunodeprimidos con deterioro de la función renal, el diagnóstico diferencial debe abarcar la nefropatía asociada al poliomavirus (NAPV), especialmente aquella causada por el virus BK. En los pacientes que presenten LMP o NAPV debe considerarse la posibilidad de reducir la inmunodepresión total; sin embargo, dicha

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

reducción podría poner en peligro el injerto en los pacientes trasplantados.

### **Discrasias sanguíneas**

En los pacientes tratados con Myfortic debe vigilarse la aparición de discrasias sanguíneas (p.ej. neutrocitopenia o anemia, véase el apartado reacciones adversas), que pueden relacionarse con el propio AMF, con medicamentos concomitantes, con infecciones víricas o con una combinación de estas causas. Los pacientes que tomen Myfortic deben someterse a hemogramas completos semanales durante el primer mes de tratamiento, quincenales durante el segundo y el tercer meses, y mensuales durante el resto del primer año. En caso de discrasia sanguínea (p.ej. neutrocitopenia con un recuento absoluto de neutrófilos  $<1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$  o anemia) puede ser conveniente interrumpir o suspender la administración de Myfortic.

Se han notificado casos de aplasia eritrocitaria pura (AEP) en pacientes tratados simultáneamente con derivados del AMF y otros inmunodepresores. Se desconoce el mecanismo por el cual los derivados del AMP inducen la AEP; también se desconoce la contribución relativa de los otros inmunodepresores y sus asociaciones incluidos en el régimen inmunodepresor. No obstante, los derivados del AMF pueden provocar discrasias sanguíneas. En algunos casos, la AEP fue reversible al reducir la dosis del derivado del AMF o al suspenderlo. Sin embargo, la disminución de la inmunodepresión puede poner en peligro el injerto. A fin de reducir al mínimo el riesgo de rechazo del injerto, el tratamiento con Myfortic sólo debe modificarse con una supervisión apropiada.

### **Vacunas**

Debe advertirse a los pacientes que las vacunas pueden ser menos eficaces durante el tratamiento con el AMF y que debe evitarse el uso de vacunas atenuadas (elaboradas con microbios vivos). Antes de prescribir la vacuna antigripal, deben consultarse las directrices nacionales al respecto.

### **Trastornos gastrointestinales**

Dado que los derivados del AMF se han asociado con una mayor incidencia de reacciones adversas digestivas, que han incluido casos infrecuentes de ulceración, hemorragia y perforación gastrointestinales, Myfortic debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedades graves y activas del aparato digestivo.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

### **Asociación con otros fármacos**

Myfortic se ha asociado con los siguientes fármacos en los ensayos clínicos: globulina antitimocítica, basilixumab, ciclosporina en microemulsión y corticoesteroides. No se ha investigado la eficacia ni la seguridad de Myfortic asociado con otros inmunodepresores.

**Dosificación y Grupo etario:** La dosis recomendada es de 720 mg (cuatro comprimidos gastrorresistentes de Myfortic de 180 mg o dos de 360 mg) administrados dos veces al día (dosis diaria de 1440 mg). Si los pacientes están recibiendo 2 g de micofenolato mofetilo (MFM), el tratamiento puede sustituirse por 720 mg de Myfortic dos veces al día (dosis diaria de 1440 mg).

### **Población general a la que se dirige el tratamiento**

El tratamiento con Myfortic debe ser instituido y mantenido por especialistas en trasplantes debidamente cualificados.

En los pacientes recién trasplantados, la administración de Myfortic debe empezar en las 48 horas siguientes al trasplante.

Myfortic puede tomarse con o sin alimentos.

### **Poblaciones especiales**

#### **Disfunción renal**

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes que presenten un retraso del funcionamiento del riñón trasplantado durante el periodo postoperatorio (véase el apartado Farmacocinética). Se requiere una supervisión cuidadosa de los pacientes con disfunción renal crónica grave (velocidad de filtración glomerular  $<25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ ).

#### **Disfunción hepática**

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes receptores de un trasplante renal que padezcan una hepatopatía parenquimatosa grave.

#### **Pacientes pediátricos**

No se han demostrado la inocuidad y la eficacia de Myfortic en los pacientes pediátricos. Se dispone de datos farmacocinéticos limitados en pacientes pediátricos receptores de trasplantes renales.

#### **Ancianos**

No es necesario ajustar la dosis en esta población.

#### **Tratamiento durante episodios de rechazo**

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

El rechazo del injerto renal no modifica la farmacocinética del ácido micofenólico; no es necesario reducir la dosis ni interrumpir la administración de Myfortic.

#### Forma de administración

Los comprimidos de Myfortic no deben triturarse para no dañar el recubrimiento gastrorresistente.

Vía de Administración: Oral.

**Interacciones:** Interacciones observadas por las que no se recomienda el uso concomitante

**Azatioprina:** no se recomienda coadministrar Myfortic con la azatioprina pues no se ha estudiado esta asociación

**Vacunas elaboradas con microbios vivos:** no deben administrarse vacunas elaboradas con microbios vivos a pacientes con deficiencias inmunitarias. Puede observarse una menor respuesta de los anticuerpos a otras vacunas.

**Interacciones observadas que deben tenerse en cuenta**

**Aciclovir:** en caso de disfunción renal pueden observarse concentraciones plasmáticas más elevadas tanto del glucuronido del ácido micofenólico (GAMF) como del aciclovir. En consecuencia, existe la posibilidad de que dos fármacos compitan por la secreción tubular, aumentando todavía más las concentraciones del GAMF y del aciclovir. Se requiere una estrecha supervisión de los pacientes que se encuentran en esta situación.

#### Fármacos gastroprotectores

**Antiácidos a base de hidróxido de magnesio y de aluminio**

La absorción del micofenolato sódico disminuye cuando se administra con antiácidos. La coadministración de Myfortic con antiácidos que contienen hidróxido de aluminio y de magnesio reduce un 37% la exposición sistémica al AMF y un 25% su concentración máxima. Se recomienda cautela al coadministrar antiácidos que contienen hidróxido de aluminio y de magnesio con Myfortic.

#### Inhibidores de la bomba de protones

En voluntarios sanos, la coadministración de 1000 mg de MFM y de 40 mg de pantoprazol dos veces al día disminuyó un 27% el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo (AUC) y un 57% la concentración plasmática máxima (Cmax) del AMF. No obstante, en el

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

mismo estudio, no se observaron variaciones de la farmacocinética del AMF tras la coadministración de Myfortic y pantoprazol.

**Ganciclovir:** la adición del ganciclovir no afecta la farmacocinética del AMF ni de su glucurónido. La depuración del ganciclovir no varía en caso de una exposición terapéutica al AMF. Sin embargo, en los pacientes con disfunción renal, la coadministración de Myfortic con el ganciclovir requiere un estricto cumplimiento de la posología recomendada del ganciclovir así como una supervisión cuidadosa del paciente.

**Tacrolimús:** en un ensayo de diseño cruzado sobre la calcineurina en pacientes con trasplante renal estable, se midieron los parámetros farmacocinéticos de Myfortic en el estado de equilibrio durante el tratamiento con Neoral® o con el tacrolimús. La media del AUC del AMF fue un 19% mayor, y la media de la Cmax cerca de un 20% menor. A la inversa, las medias del AUC y de la Cmax del glucurónido fueron un 30% más bajas con el tratamiento con el tacrolimús con respecto al tratamiento con Neoral®.

**Ciclosporina A:** al estudiarse en pacientes con trasplante renal estable, la administración de Myfortic en el estado de equilibrio no modificó la farmacocinética de la ciclosporina A.

#### **Interacciones previsibles que deben tenerse en cuenta**

**Colestiramina y fármacos que interfieren con la circulación enterohepática:** dado que la colestiramina tiene la capacidad de bloquear la circulación entérica de fármacos, puede reducir la exposición sistémica al AMF. Por lo tanto, se requiere precaución al coadministrar la colestiramina o fármacos que interfieren con la circulación enterohepática porque podrían reducir la eficacia de Myfortic.

**Anticonceptivos orales:** los anticonceptivos orales son metabolizados por oxidación, mientras que Myfortic es metabolizado por glucuronidación. Los anticonceptivos orales normalmente no tienen un efecto clínico significativo en la farmacocinética de Myfortic. No obstante, dado que no se conoce el efecto a largo plazo de Myfortic en la farmacocinética de los anticonceptivos orales, es posible que la eficacia de estos últimos sea afectada.

#### **Efectos Adversos: Resumen del perfil de toxicidad**

A continuación figuran las reacciones adversas registradas en dos ensayos clínicos comparativos que evaluaron la seguridad de Myfortic y del micofenolato mofetilo en 423 pacientes recién trasplantados y en 322

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

pacientes con trasplante renal en fase de mantenimiento (aleatorizados en una proporción 1:1). La incidencia de reacciones adversas fue similar entre los tratamientos en cada población.

Las reacciones adversas que se observaron con mayor frecuencia (=10%) al asociar Myfortic con ciclosporina en microemulsión y corticoesteroides fueron la leucocitopenia y la diarrea.

### Neoplasias malignas

El riesgo de presentar linfomas y otras neoplasias malignas, en particular de la piel, es mayor en pacientes que reciben un tratamiento inmunodepresor que asocia varios fármacos, incluido el AMF. En los ensayos clínicos de Myfortic se registraron las siguientes incidencias de neoplasias malignas: afección linfoproliferativa o linfoma en 2 pacientes recién trasplantados (0,9%) y en 2 pacientes con trasplante renal en fase de mantenimiento (1,3%) tratados con Myfortic durante un año; carcinoma de la piel distinto del melanoma en el 0,9% de los pacientes recién trasplantados y en el 1,8% de los pacientes con trasplante renal en fase de mantenimiento tratados con Myfortic durante un año; otros tipos de tumores malignos en el 0,5% de los pacientes recién trasplantados y en el 0,6% de los pacientes con trasplante renal en fase de mantenimiento.

### Infecciones oportunistas

El riesgo de contraer infecciones oportunistas es mayor en los pacientes receptores de trasplantes, y la inmunodepresión total aumenta este riesgo. En los ensayos clínicos comparativos, las infecciones oportunistas más frecuentes observadas durante un periodo de un año en pacientes con un trasplante renal reciente tratados con Myfortic y otros inmunodepresores fueron las infecciones por citomegalovirus (CMV), candidiasis y herpes simple. La incidencia total de infecciones por CMV (seropositividad, viremia o manifestaciones clínicas) observada en los ensayos clínicos de Myfortic fue del 21,6% en los pacientes recién trasplantados y del 1,9% en los pacientes con trasplante renal en fase de mantenimiento.

### Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos

En la Tabla 1 a continuación, las reacciones adversas se clasificaron en orden decreciente de frecuencia de la siguiente manera: muy frecuentes (= 1/10); frecuentes (= 1/100 < 1/10); infrecuentes (= 1/1000, < 1/100); raras (= 1/10 000, < 1/1000) muy raras (< 1/10 000), incluidos los casos aislados.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Las reacciones adversas figuran en orden de gravedad decreciente en cada categoría de frecuencia

Las reacciones adversas de la Tabla 1 mostraron una relación posible o probable con Myfortic en los dos ensayos multicéntricos de fase III comparativos, aleatorizados y de doble enmascaramiento: uno de ellos se llevó a cabo en pacientes con trasplante renal reciente y el otro en pacientes con trasplante renal en fase de mantenimiento. En ambos se administró Myfortic con una dosis de 1440 mg al día durante 12 meses junto con ciclosporina en microemulsión y corticoesteroides. Las reacciones adversas aparecen por órgano o sistema según la clasificación del diccionario MedDRA.

**Tabla 1. Reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con Myfortic en los dos ensayos clínicos fundamentales de fase III**

**Nota:** Los pacientes con un trasplante renal recibieron 1440 mg diarios de Myfortic durante un año. El perfil de las reacciones adversas fue similar entre los pacientes recién trasplantados y los que se encontraban en fase de mantenimiento, aunque la incidencia tendió a ser inferior en este segundo grupo.

**Reacciones adversas notificadas desde la comercialización del producto**  
Las siguientes reacciones adversas se han notificado desde la comercialización de Myfortic en forma de notificaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura científica. Dado que estas reacciones son comunicadas de forma voluntaria por una población de tamaño incierto es imposible calcular de forma fiable su frecuencia, por lo que se han clasificado en la categoría de “frecuencia desconocida”. Las reacciones adversas se enumeran por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, en orden de gravedad decreciente.

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** el exantema se ha notificado como una reacción adversa en los ensayos clínicos posteriores a la aprobación del medicamento, desde la comercialización y en informes espontáneos.

Las siguientes reacciones adversas se consideran efectos de la clase farmacológica de los derivados del AMF

**Infecciones e infestaciones:** infecciones graves, a veces potencialmente mortales, que incluyen meningitis, endocarditis infecciosa, tuberculosis e

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**infección micobacteriana atípica. Nefropatía asociada al poliomavirus (NAPV), especialmente aquella causada por el virus BK. Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva, a veces mortales.**

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático: neutrocitopenia, pancitopenia. Se han descrito casos de aplasia eritrocitaria pura en pacientes tratados con derivados del AMF junto con otros inmunodepresores.**

**Trastornos gastrointestinales: colitis, esofagitis (que puede incluir colitis y esofagitis por CMV), gastritis por CMV, pancreatitis, perforación intestinal, hemorragia gastrointestinal, úlceras gástricas, úlceras duodenales, íleo.**

#### **Población geriátrica**

**En general, en los ancianos es mayor el riesgo de reacciones adversas debido a la inmunodepresión. En los ensayos clínicos con Myfortic, los ancianos que recibieron Myfortic en el contexto de una politerapia inmunodepresora no mostraron un mayor riesgo de reacciones adversas que los individuos más jóvenes.**

**Condición de venta: Venta con fórmula médica.**

#### **3.2.21. TRENAL 400 mg**

Expediente : 40009  
Radicado : 2012126737 / 2012129843  
Fecha : 2012/10/24  
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 400 mg de pentoxifilina.

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada.

Indicaciones: Vasodilatador periférico.

Contraindicaciones: Infarto agudo del miocardio, hemorragia severa, embarazo, hipersensibilidad al medicamento, adminístrese con precaución en pacientes hipotensos o que estén recibiendo agentes antihipertensivos, en enfermedad coronaria severa y pacientes diabéticos. En la promoción al cuerpo médico debe advertirse que su eficacia depende de la capacidad funcional vascular.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

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

- Estudios Farmacocinéticos para dar respuesta al auto No. 2012005696, con el fin de continuar con el proceso de renovación del registro sanitario.
- Reconsideración del concepto emitido en el Acta No. 38 de 2012 con el fin de continuar el proceso de aprobación de la información para prescribir versión CCDSV4 de 18/02/2010.

Mediante radicado 2012129843 del 2012/11/01, el interesado presenta alcance al trámite de la referencia con el fin de allegar información complementaria de los estudios Farmacocinéticos.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos presentados como evidencia del proceso de absorción y continuar con el proceso de renovación del registro sanitario para el producto de la referencia.

Se ratifica la negación de la Información para prescribir por cuanto, la Sala considera que los estudios clínicos presentados no sustentan adecuadamente la utilidad del producto en las indicaciones y que existen alternativas terapéuticas con mayor efectividad en dicha indicación.

### 3.2.22. LETROZOL 2,5 mg

Expediente : 20054660  
Radicado : 2012124496  
Fecha : 2012/10/19  
Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S.  
Fabricante : Blausiegel Industria y Comercio Ltda.

Composición: Cada tableta recubierta contiene Letrozol 2,5 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Indicaciones: Tratamiento adyuvante en mujeres posmenopáusicas que sufren cáncer de mama incipiente con receptores hormonales. Tratamiento adyuvante de continuación del cáncer de mama incipiente en mujeres posmenopáusicas

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

que han recibido previamente tratamiento adyuvante de referencia con tamoxifeno. Tratamiento de primera línea en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama hormonodependiente avanzado. Tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres que se encuentran en un estado posmenopáusico natural o inducido artificialmente y que han recibido con anterioridad tratamiento con antiestrógenos. Tratamiento preoperatorio en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama con receptores hormonales localizado, a fin de permitir la posterior cirugía conservadora de la mama en pacientes a las que originalmente no se considera idóneas para este tipo de intervención. El tratamiento posquirúrgico ulterior debe adjuntarse al tratamiento de referencia.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Estado endocrino premenopáusico, embarazo, lactancia.

**Precauciones y advertencias:** Administrar con precaución en pacientes con desórdenes endocrinos, incluyendo hipotiroidismo, insuficiencia hepática o renal. Se debe realizar estricta vigilancia en pacientes que conduzcan vehículos o maquinarias por los mareos y la somnolencia que puede provocar el letrozol.

**Dosificación y Grupo Etario:** Por vía oral, 2,5mg cada 24 horas en una toma única antes o después de las comidas.

**Vía de administración:** Oral.

**Interacciones:** No se han registrado.

**Efectos adversos:** Aumento de peso, somnolencia, rubor, edemas, náuseas, mialgias, sudor nocturno, cefalea, parestesias, vómitos, constipación, astenia, sangrado vaginal, mareos.

**Condición de venta:** Venta con fórmula médica.

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar la documentación con la

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

traducción del estudio del portugués al español, según decreto 677 de 1995

Siendo las 17:00 horas del 11 de diciembre de 2012, se dio por terminada la sesión ordinaria presencial y se firma por los que en ella intervinieron:

\_\_\_\_\_  
**JORGE OLARTE CARO**  
Miembro SEMPB Comisión Revisora

\_\_\_\_\_  
**OLGA CLEMENCIA BURITICÁ A.**  
Miembro SEMPB Comisión Revisora

\_\_\_\_\_  
**JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ**  
Miembro SEMPB Comisión Revisora

\_\_\_\_\_  
**OLGA LUCÍA MELO TRUJILLO**  
Miembro SEMPB Comisión Revisora

\_\_\_\_\_  
**MARIO FRANCISCO GUERRERO PABÓN**  
Miembro SEMPB Comisión Revisora

\_\_\_\_\_  
**NELLY HERRERA PARRA**  
Secretaria Ejecutiva  
SEMPB Comisión Revisora

\_\_\_\_\_  
Revisó: **CARLOS AUGUSTO SÁNCHEZ ESTUPIÑÁN**  
Director de Medicamentos y Productos Biológicos  
Secretario Técnico de la Sala Especializada de Medicamentos  
y Productos Biológicos de la Comisión Revisora

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA