

DL
06
T(2216)

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

Elaboración de Fichas Técnicas de moléculas nuevas registradas en el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines de la Dirección General de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud del Ministerio de Salud de Guatemala, en el período de enero del 2000 a junio del 2001



Química Farmacéutica

Guatemala, abril del 2004

JUNTA DIRECTIVA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

DECANO	M.Sc. GERARDO LEONEL ARROYO CATALAN
SECRETARIA	LICDA. JANNETTE SANDOVAL MADRID DE CARDONA
VOCAL I	LICDA. GLORIA ELIZABETH NAVAS ESCOBEDO
VOCAL II	LIC. JUAN FRANCISCO PEREZ SABINO
VOCAL III	LICDA. BEATRIZ ELIZABETH BATRES DE JIMÉNEZ
VOCAL IV	Br. CARLOS ENRIQUE SERRANO
VOCAL V	Br. CLAUDIA LUCIA ROCA BERREONDO

ACTO QUE DEDICO

- A DIOS Por ser quien me ha guiado durante mi vida.
- A MIS PADRES Gracias por su amor, consejos, apoyo y por todas las enseñanzas que me han permitido ir descubriendo el valor que tiene la vida, sin ustedes no hubiera logrado llegar a este momento.
- A MIS HERMANOS Porque han sido mi eterna compañía. Gracias por su paciencia y por llenarme siempre de alegría, son el mejor regalo que he recibido durante mi existencia.
- A MI ESOSO Sin usted no hubiera culminado esta meta, gracias por su amor y apoyo incondicional. Este triunfo es de los dos.
- A MIS TIOS Porque siempre han estado presentes en los buenos y malos momentos. Todos ocupan un lugar muy especial en mi corazón.
- A MIS PRIMOS Con ustedes he vivido momentos muy felices, que siempre llevaré en mi memoria.
- A MIS AMIGOS Especialmente a Dennis, Pedro, Aylin, Gaby, Raquel y Claudia Lau, quienes siempre ocuparán un lugar especial en mi vida, gracias por su amistad.

Y a todas aquellas personas que me han dejado buenos recuerdos.

AGRADECIMIENTOS

A La Facultad De Ciencias Químicas y Farmacia

Al Departamento de Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines

A MIS CATEDRÁTICOS

Por transmitirme sus conocimientos.

A MI ASESORA

Por sus enseñanzas, consejos y orientación, que me permitieron culminar mi carrera.

A MI ESPOSO

Por su apoyo incondicional.

INDICE

I. Resumen	1
II. Introducción	2
III. Antecedentes	3
IV. Justificación	24
V. Objetivos	25
1. Objetivo General	25
2. Objetivos Específicos	25
VI. Materiales y Métodos	26
1. Universo	26
2. Materiales	26
2.1 Recursos Humanos	26
2.2 Recursos Institucionales	26
2.3 Recursos Materiales	27
3. Métodos	27
3.1 Recolección de los datos	27
3.2 Elaboración de las Fichas Técnicas	28
VII. Resultados: Texto de la ficha técnica común a todas las especialidades farmacéuticas que contienen:	30
a. Daclizumab	30
b. Dalfopristina y Quinupristina	44
c. Drospirenona y Etinilestradiol	73
d. Eletriptan	94
e. Etanercept	112
f. Insulina Glargina	132
g. Risedronato sódico	157
VIII. Discusión de Resultados	189
IX. Conclusiones	191
X. Recomendaciones	192
XI. Referencias	193
XII. Anexos	197

I. RESUMEN

El Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines de la Dirección General de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud del Ministerio de Salud de Guatemala, es el encargado de otorgar el registro sanitario de referencia para especialidades farmacéuticas, evaluando la información presentada en los expedientes. Esta evaluación se realiza en su mayoría a través de la revisión de fuentes terciarias de información. En otros países la autorización de un medicamento se basa en fichas técnicas, que son documentos dirigidos al profesional de la salud, las cuales incluyen descripción, indicaciones terapéuticas, posología y forma de administración, contraindicaciones, advertencias, interacciones, reacciones adversas, farmacocinética y farmacodinamia, incompatibilidades y presentaciones, entre otras; basado en la información científica disponible. Además, son revisadas, autorizadas y actualizadas durante el período de comercialización con el objeto de incluir nueva información y de mantener al día al profesional de la salud.

Actualmente, la creación e incorporación de nuevos fármacos en el mercado se genera con gran rapidez, provocando una necesidad constante de información de los medicamentos y su terapéutica, por lo que en el presente trabajo, se elaboraron fichas técnicas del daclizumab, dalfopristina / quinupristina, drospirenona / etinilestradiol, eletriptan, etanercept, insulina glargina y risedronato sódico, las cuales son las moléculas nuevas registradas en el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines, en el periodo de enero del 2000 a junio del 2001, con el objeto de contribuir al uso racional de los medicamentos, crear una fuente de consulta para los profesionales sanitarios y proporcionar monografías de referencia de las moléculas nuevas registradas en Guatemala en el periodo de enero del 2000 a junio del 2001 para que puedan ser utilizadas en posteriores solicitudes de registro sanitario.

Las fichas técnicas proporcionan ventajas para los profesionales de la salud, ya que permiten proporcionar al paciente la atención adecuada, así como información científica y actualizada sobre *los medicamentos*, por lo que en nuestro país debería existir un sistema de información adecuado y estandarizado de medicamentos, que permita identificar fácilmente las moléculas nuevas registradas en el país y acceder a la información científica esencial sobre una especialidad farmacéutica.

II. INTRODUCCIÓN

La situación actual de la salud a nivel mundial, ha provocado la creación e incorporación de nuevos fármacos en el mercado, que en ocasiones son poco conocidos y con gran presión comercial; por lo que la mayoría de los profesionales sanitarios tienen una necesidad constante de información de los medicamentos y su terapéutica. La rapidez con la que se genera nueva información médica hace que la adquisición continua de conocimientos sea obligatoria, para asegurar que el profesional de la salud mantiene un nivel adecuado que le permita tomar decisiones apropiadas en la atención de la salud. La incorporación de esta información tiene varias limitantes, dentro de las cuales puede mencionarse la falta de tiempo para dedicarse diariamente a la actualización, la selección adecuada de la información, dificultad para acceder a artículos recientes, entre otros.

El Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines de la Dirección General de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud del Ministerio de Salud de Guatemala, es el encargado de otorgar el registro sanitario de referencia para especialidades farmacéuticas y afines. Para este fin, evalúa la información presentada en los expedientes, tanto para moléculas suficientemente conocidas como para las moléculas nuevas. La información incluida en los expedientes para autorización y registro de los productos tiene carácter confidencial, lo cual es una desventaja en el caso de las moléculas nuevas, ya que no se dispone de información científica, objetiva y actualizada de medicamentos nuevos y su utilización en el tratamiento de enfermedades. En Guatemala, esta falta de información podría solucionarse si se contara con fichas técnicas, las cuales son documentos normalizados, en los que se recopila la información científica esencial sobre una especialidad farmacéutica, para su difusión a los profesionales sanitarios y que corresponde al resumen de las características del producto. Estas fichas deben ser aprobadas por las autoridades sanitarias competentes que hayan expedido la autorización de la comercialización del producto.

Por lo anteriormente mencionado, en el presente trabajo, se elaboraron fichas técnicas de las moléculas nuevas registradas en el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines, en el periodo de enero del 2000 a junio del 2001, con el objeto de crear una fuente de consulta para los profesionales de la salud de Guatemala. Asimismo, establece monografías de referencia de las moléculas nuevas registradas de enero del 2000 a junio del 2001, para que se utilicen en posteriores solicitudes de registro sanitario o para consultas que se realicen a esta unidad, lo cual contribuye a contrarrestar la falta de información y a lograr el uso racional de los medicamentos.

III. ANTECEDENTES

El Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social es el encargado de la regulación del registro sanitario de referencia, inscripción sanitaria, fabricación, fraccionamiento, control de calidad, distribución, comercialización, importación, almacenamiento, prescripción, dispensación, evaluación de medicamentos, estupefacientes, psicotrópicos y sus precursores, productos fito y zoterapéuticos y similares, cosméticos, productos de higiene personal y del hogar, plaguicidas de uso doméstico, material de curación, reactivos de laboratorio para uso diagnóstico, productos y equipo odontológico (11, 2).

El Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines de la Dirección General de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud del Ministerio de la Salud de Guatemala es el encargado de evaluar los expedientes de los productos mencionados anteriormente, para poder otorgar el registro sanitario de referencia.

Las solicitudes para registro sanitario de referencia de especialidades farmacéuticas se presentan en formato especial, consignando el nombre y firma del farmacéutico responsable del registro (11, 8). El químico farmacéutico es responsable de la inalterabilidad de la fórmula cuantitativa y cualitativa y de la pureza de las sustancias que componen el producto que hubiere registrado, responsabilidad que comparte con el representante legal de la empresa (Artículo 30. De la responsabilidad de un registro sanitario de referencia) (11, 14). Es necesario que el laboratorio fabricante esté autorizado y en el caso de productos importados, el fabricante que los produce debe estar autorizado por la autoridad correspondiente y cumplir con las leyes sanitarias del país de origen (11, 7).

Para la evaluación de los expedientes de productos farmacéuticos, el Departamento utiliza bibliografía científica internacional reconocida y las normas que se establecen en dicha unidad. Estos expedientes cuentan con una parte farmacológica, documentos legales, control de calidad y especificaciones del producto. La evaluación farmacológica del producto se realiza a través de monografías publicadas en textos oficiales de medicamentos, que pueden ser avalados por la Food and Drug Administration (FDA), Unión Europea, o bien por el Ministerio de Salud de otros países, entre otros. Los textos que comúnmente se utilizan para dicha revisión son el Drug Information for the Health Care Profesional (USP DI); Martindale, The Extra Pharmacopoeia; Drug Information; Dictionnaire Vidal; Physicians' Desk Reference, etc.

En el caso de las solicitudes de registro sanitario de referencia para moléculas nuevas que no han sido reconocidas en estos textos, se deben presentar estudios clínicos que demuestren las acciones farmacológicas producidas por la o las sustancias de la especialidad farmacéutica. El Departamento no puede utilizar los estudios que se presentan a esta entidad para la divulgación al profesional sanitario, ya que en la mayoría de los casos, esta información es de carácter confidencial. El Departamento cuenta con un programa en el cual debería existir fichas técnicas para cada producto farmacéutico (medicamentos ya conocidos y nuevos), pero esta información no logra ingresarse a dicho sistema. La ficha técnica es un elemento esencial de información acerca del medicamento, que se va actualizando a medida que se conocen nuevos datos acerca de su seguridad y eficacia y por ello es necesario que estos documentos se encuentren accesibles para el profesional de la salud (8, 6). En otros países se elaboran fichas técnicas que son aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes que hayan expedido la autorización de la comercialización, como lo es la Agencia Española del Medicamento; pero en Guatemala no existen medios satisfactorios para acceder a esta información, por lo que debe ponerse en marcha mecanismos que mejoren esta situación para su difusión a los profesionales sanitarios.

A continuación se describe el procedimiento que debe seguirse en el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines para otorgar el registro sanitario de referencia para productos farmacéuticos.

1. Procedimiento para otorgar el registro sanitario de referencia para productos farmacéuticos en el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines.

1.1 Revisión Inicial:

1.1.1 Envío del expediente al Laboratorio Nacional de Salud (LNS):

Se envía el expediente original con sus respectivas copias al Laboratorio Nacional de Salud (una copia para el LNS y otra para el profesional responsable) para realizar el control necesario. Luego de haber recibido el expediente en el LNS con sus respectivas muestras el original se lleva al Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines por el profesional responsable.

Los requisitos solicitados por el LNS en el expediente para registro sanitario de referencia son los siguientes:

- Composición del producto en BOLETA F-AS-g-007 (Anexo No. 2)
- Especificaciones del producto terminado, en expediente original y copia
- Método de análisis y estándar con certificado analítico en copia del expediente.
- Empaques primarios y secundarios (o sus proyectos cuando es producto nuevo), en expediente original y copia.
- Muestras selladas (9)

Artículo 18. Garantías de calidad, pureza y estabilidad de las especialidades farmacéuticas. Toda especialidad farmacéutica... El Ministerio de Salud, por medio de El Departamento, establecerá los controles exigibles al fabricante según la literatura referida, el Laboratorio Nacional de Salud realizará los controles analíticos (11,10).

Artículo 23. Tramitación. ... En el procedimiento de autorización, el medicamento será sometido al control de calidad realizado por el Laboratorio Nacional de Salud, el cual efectuará los análisis y comprobaciones experimentales necesarias para determinar si el producto cumple con las garantías de calidad, pureza, estabilidad y demás que procedan. Llenados los requisitos anteriores y concedida la autorización correspondiente, El Departamento otorgará el registro sanitario de referencia del producto y se emitirá la certificación correspondiente (11,12).

1.1.2 Aprobación del expediente para evaluación:

En esta aprobación se sella el expediente, lo cual indica que éste cumple con los requisitos para que pueda ser evaluado y poder otorgar el registro sanitario de referencia.

1.1.3 Expedientes incompletos:

Si el expediente se rechaza, se entrega nuevamente al farmacéutico responsable para que se agregue la papelería faltante. Al estar completo el

expediente, se vuelve a solicitar una revisión inicial para la evaluación inicial (3).

1.2 Evaluación del expediente:

La evaluación del expediente se inicia después de haber cumplido con los requisitos necesarios para otorgar el registro sanitario de referencia, los cuales se verifican en la revisión inicial.

Al pasar el expediente para evaluación al Departamento, los datos de éste se ingresan en un libro específico para cada tipo de producto (Productos farmacéuticos, cosméticos, de higiene, médico quirúrgico, insecticidas, reactivos de laboratorio). En el caso de los productos farmacéuticos, los datos que se anotan en el libro son los siguientes:

No. Expediente	Nombre del producto	Farmacéutico responsable	Fecha de ingreso	Fecha de entrega	Orden de Certificación (No. de PF)
----------------	---------------------	--------------------------	------------------	------------------	---------------------------------------

Primer nota	Compromiso	Segunda nota	Compromiso	Tercera nota	Compromiso	Análisis	Fecha de Envío	No. de Registro Autorizado
-------------	------------	--------------	------------	--------------	------------	----------	----------------	----------------------------

1.2.1 Color del fólder:

Cada expediente debe presentarse en un fólder de color específico según la especialidad que va a registrarse. De este color depende el área a la cual se traslada el expediente para su evaluación. Los colores respectivos para cada especialidad son los siguientes (3):

- Gris Insecticidas caseros, plaguicidas
- Rosado Productos cosméticos
- Azul Productos de higiene
- Negro Reactivos de laboratorio

● Beige	Dispositivos Médicos
● Verde	Renovación de registro sanitario de productos farmacéuticos
● Verde-Etiqueta naranja	Expedientes evaluados por CEGIMED
● Amarillo	Productos farmacéuticos de nuevo registro (nuevo mercado)
● Rojo	Medicamentos de Moléculas nuevas
● Morado	Medicamentos de origen alterno y transferencia de fabricante

1.2.2 Aspectos a evaluar del expediente

1.2.2.1 Formato F-MC-g-011 (Anexo No. 1):

Este formato corresponde a la Solicitud de Registro con timbre farmacéutico, codificada con número de registro (en caso de renovación), en expediente, original y copia, en el orden especificado en esta boleta (9).

Debe estar mecanografiada, con todos los espacios llenos, firmada y sellada por el profesional responsable (12). No debe llevar datos a mano ni corrector.

1.2.2.2 Formulario de composición número F-AS-g-007 (Anexo No.2):

El formulario debe tener el nombre común y científico (9).

Artículo 18. Garantías de calidad, pureza y estabilidad de las especialidades farmacéuticas. Toda especialidad farmacéutica debe tener perfectamente establecida su composición cualitativa y

cuantitativa, la cual debe ser congruente con la documentación presentada... (11, 9).

Artículo 20. Garantías de identificación para especialidades farmacéuticas. ... b) Declaración de la composición: En la solicitud de registro sanitario de referencia y en la monografía de las especialidades farmacéuticas, deben figurar los datos de identificación, la composición cualitativa y cuantitativa exacta y completa, incluyendo además de los principios activos todos los excipientes (11, 10).

Este formulario debe estar firmado y sellado por el profesional responsable.

1.2.2.3 Fotocopia simple de certificación de Registro anterior:

Únicamente en caso de renovación.

Artículo 25. Renovación del registro sanitario de referencia. El registro sanitario de referencia se renovará cada cinco años a petición del titular si no existen razones sanitarias en contra, previa actualización de la documentación técnica. La actualización de la documentación técnica se ajustará a los criterios y garantías del Reglamento en los casos y en la forma que establezca el Ministerio de Salud. Si no se presenta la documentación para renovación del registro sanitario de referencia antes del día de vencimiento de la autorización inicial el Departamento lo dará por cancelado (11, 12).

1.2.2.4 Evaluación de CEGIMED original, con sello y firma (cuando aplique) (12):

Los expedientes para solicitud de registro sanitario de referencia pueden ingresarse para evaluación al Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos (CEGIMED). Esta evaluación es optativa, pero cuando se realiza, el Centro coloca un sticker color anaranjado en un fólter verde, lo cual indica que ya fue evaluado y aprobado por esta institución. Al momento de ingresar el expediente al

Departamento, se transfiere para evaluación al Farmacéutico encargado de este tipo de expedientes y el trámite para otorgar el registro sanitario de referencia se acelera (3). Cada documento debe estar sellado por CEGIMED y firmado por el Técnico Revisor en original.

1.2.2.5 Certificado tipo OMS:

Artículo 7: Definiciones: ...

7.6) Certificación de comercialización de productos farmacéuticos tipo Organización Mundial de la Salud (OMS), en adelante Certificado tipo OMS: Documento extendido por la autoridad sanitaria del país donde se fabrica el producto, a petición del interesado en el cual debe constar que:

a) El establecimiento productor estará sometido a inspecciones periódicas y cumple con las buenas prácticas de manufactura; b) Tiene la autorización para fabricar y/o distribuir el producto a importarse; c) Que su venta es permitida en el país productor o el país responsable de su comercialización, d) Que describa la fórmula cualitativa y cuantitativa completa, e) Que su expendio está sometido a algún régimen restrictivo o control especial, cuando sea el caso (11, 8).

- Este certificado tiene una vigencia de dos años.
- Debe incluir el nombre y presentación del producto que va a registrarse. La inclusión de los excipientes del producto en este certificado es optativa.
- Debe estar autenticado, consularizado y vigente (3).

1.2.2.6 Certificado de Libre Venta (CVL):

- Este certificado es emitido por la autoridad sanitaria del país de origen y debe incluirse para productos de importación, el cual debe estar autenticado y consularizado por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Guatemala.

- Debe indicar que la industria fabricante cumple con Buenas Prácticas de Manufactura.
- El Certificado tiene vigencia máxima de dos años.
- En el caso de productos fabricados en Guatemala, no debe presentarse un Certificado de Libre Venta, únicamente se incluye un certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (3).

1.2.2.7 Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura:

Se presenta cuando no se incluye un Certificado de Libre Venta.

Debe estar autenticado, consularizado y vigente.

Artículo 7. Definiciones: ...

7.4) Certificado de buenas prácticas de manufactura: Documento extendido por la autoridad competente del país donde está localizado el fabricante, en el que se indique que las instalaciones donde se fabriquen los productos están sometidas a inspecciones regulares y que se aplican las buenas prácticas de manufactura (11, 8).

Artículo 15. Garantías generales de la evaluación. ... Los estudios análisis de los medicamentos y plaguicidas sujetos a este Reglamento se ajustarán a las buenas prácticas de laboratorio y clínica establecidas (11, 9).

Artículo 74. Buenas prácticas de manufactura. Los titulares de una autorización de laboratorio farmacéutico deben cumplir con las buenas prácticas de manufactura aprobadas por el Ministerio de Salud así como con las buenas prácticas de laboratorio. Estas normas deben ser adaptadas periódicamente al estado de la ciencia y de la técnica y su control y vigilancia se hará usando el formulario respectivo (11, 26).

1.2.2.8 Monografía:

Artículo 19. Farmacopeas y textos aceptados para especialidades farmacéuticas. ... Para la evaluación farmacológica se consideran textos base, las normas farmacológicas que establezca la autoridad reguladora, la información de Medicamentos de la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP DI), Martindale y farmacologías reconocidas (11,10), entre ellas el Drug Information, etc.

Artículo 20. Garantías de identificación para especialidades farmacéuticas.

a) Denominación de las especialidades farmacéuticas: ... En la monografía y en el prospecto debe figurar la denominación común internacional, claramente destacada, de las otras sustancias medicinales que contenga la especialidad farmacéutica.

b) Declaración de la composición: En la solicitud de registro sanitario de referencia y en la monografía de las especialidades farmacéutica debe figurar los datos de identificación, la composición cualitativa y cuantitativa exacta y completa, incluyendo además de los principios activos todos los excipientes (11,10).

Artículo 21. Garantías de información. El titular de la especialidad farmacéutica. ... debe proporcionar la información escrita suficiente sobre su identificación, indicaciones y precauciones a observar en su empleo. Los textos se deben presentar en idioma español. Dicha información escrita se debe consignar en el empaque envase, prospecto y monografía con la extensión y pormenores que a cada uno de dichos elementos corresponda según su naturaleza.

... La información al paciente y la de la monografía, especialmente la que se refiere a indicaciones, contraindicaciones, efectos adversos y precauciones particulares en su empleo, deberá ser congruente con los resultados de los estudios farmacológicos, toxicológicos y clínicos y con el estado presente de los conocimientos científicos. También

debe reflejar la experiencia adquirida con la especialidad farmacéutica desde el inicio de su comercialización.

La monografía resumirá la información científica esencial sobre la especialidad farmacéutica a que se refiere y podrá ser difundida a los médicos en ejercicio por el titular de la autorización. La monografía se ajustará a un modelo uniforme y en ella constarán datos suficientes sobre identificación de la especialidad y su titular, así como la información que requiera una terapéutica correcta de acuerdo con los estudios que avalan su autorización.

...En los productos con principios activos reconocidos en los textos citados en el Artículo 19 o en capítulo III de este Título, se puede omitir la presentación de monografía y en estos casos se toma como monografía la información publicada descrita (11,11).

1.2.2.9 Especificaciones del producto terminado:

En expediente original y copia (9)

Artículo 20. Garantías de identificación para especialidades farmacéuticas.

....b) Declaración de la composición: En la solicitud de registro sanitario de referencia y en la monografía de las especialidades farmacéutica debe figurar los datos de identificación, la composición cualitativa y cuantitativa exacta y completa, incluyendo además de los principios activos todos los excipientes (11,10).

1.2.2.10 Metodología Analítica:

Debe incluirse el estándar con certificado analítico en copia del expediente (9)

Artículo 15. Garantías generales de evaluación. ...El Ministerio de Salud realizará controles de conformidad con la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP) y las otras farmacopeas y textos mencionados en los artículos 19, 38 y 39 del presente Reglamento con el fin de garantizar la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos y plaguicidas sujetos a este Reglamento que se registren o comercialicen en Guatemala. Asimismo, en aquellos productos de alto riesgo realizará evaluaciones de equivalencia terapéutica (11,10).

Artículo 18. Garantías de calidad, pureza y estabilidad de las especialidades farmacéuticas. ...En cada caso deben existir y utilizarse por el fabricante procedimientos definidos en las farmacopeas indicadas en el artículo 19 de este Reglamento o los procedimientos desarrollados y validados por el fabricante y que han sido puestos a disposición de la autoridad, que es quien tomará la decisión final.

Los límites permisibles de variabilidad cuantitativa en la composición de la especialidad se establecen de acuerdo con lo dispuesto en las referencias bibliográficas citadas en el Artículo 19 de este Reglamento. Del mismo modo deben ejecutarse por el fabricante los métodos de control de calidad establecidos en las farmacopeas autorizadas, con referencia a materias primas, productos en proceso, graneles y productos finales, así como del material de envasado, etiquetado y embalaje en su caso.

...El Ministerio de Salud, por medio de El Departamento, establecerá los controles exigibles al fabricante según la literatura referida, el Laboratorio Nacional de Salud realizará los controles analíticos (11,10).

Artículo 19. Farmacopeas y textos aceptados para especialidades farmacéuticas. Para los efectos de establecer la identidad, calidad, potencia, pureza y estabilidad de los principios activos y de las formas farmacéuticas de los medicamentos cuya autorización se solicite, la entidad reguladora acepta la siguiente bibliografía y sus suplementos:

19.1 Farmacopea Británica

19.2 Farmacopea de los Estados Unidos y Formulario Nacional (USP/NF)

19.3 Farmacopea Europea

19.4 Farmacopea Francesa

19.5 Farmacopea Helvética

19.6 Farmacopea Internacional

19.7 Farmacopea Japonesa

Sobre dichos textos, la Farmacopea de los Estados Unidos y Formulario Nacional (USP/NF) tiene preeminencia.

Cuando se trate de un producto farmacéutico nuevo que no figure en ningún texto oficial antes señalado, la entidad reguladora podrá calificar la información técnica de soporte... (11,10).

1.2.2.11 Empaque primario y secundario (o sus proyectos cuando es producto nuevo) y prospectos:

Presentar en expediente original y copia.

a) El empaque primario debe cumplir con lo siguiente:

- Nombre comercial del producto
- Nombre genérico (cuando es monofármaco)
- Concentración
- Laboratorio fabricante
- Vía de administración
- Número de lote

- Fecha de vencimiento del producto

b) En el empaque secundario debe incluirse:

- Nombre del producto
- Nombre genérico del principio activo debajo del nombre comercial, cuando el producto es monofármaco
- Número de lote
- Fecha de vencimiento del producto
- Forma farmacéutica
- Nombre del laboratorio fabricante y del establecimiento para el cual se fabrica en caso de ser un producto de maquila
- Nombre y concentración de los principios activos por unidad de dosis, contenidos en el producto
- Número de Registro Sanitario
- Contenido del envase
- Vía de administración
- Modalidad de venta
- Leyenda: *"Producto medicinal, manténgase fuera del alcance de los niños"*
- Contraindicaciones, precauciones y efectos adversos... (es obligatorio para los productos de venta libre)
- Otras leyendas de acuerdo a normas internas de la Sección de Registros
- Forma o instrucciones para reconstituirlo cuando lo amerite

c) Inserto: Cuando el producto cuente con éste, debe contener lo siguiente

- Indicaciones, patología para la cual la casa farmacéutica propone el producto
- Dosis, únicamente para la patología propuesta
- Precauciones, contraindicaciones, interacciones y orientación al paciente
- Efectos adversos

- Forma de almacenamiento (10, 4-5).

Artículo 20. Garantías de identificación para especialidades farmacéuticas. a) ... En los empaques, envases y etiquetas, así como en la publicidad escrita de una especialidad farmacéutica que solo tiene un principio activo, la denominación internacional debe figurar necesariamente en caracteres legibles, junto a la marca comercial...y en el prospecto debe figurar la denominación común internacional, claramente destacada, de las otras sustancias medicinales que contenga la especialidad farmacéutica (11,10).

Artículo 21. Garantías de información. ...En el envase deben figurar los datos de la especialidad, del fabricante, vía de administración, número de lote, fecha de expiración...

En el empaque del producto se proporcionará información suficiente a los usuarios sobre la identificación de la especialidad, número de registro sanitario de referencia, instrucciones para su administración, empleo y conservación, así como los efectos adversos, interacciones, contraindicaciones y otros datos que determine la dependencia designada, con el fin de promover su uso correcto y la observancia del tratamiento prescrito, así como las medidas a seguir en caso de intoxicación.

La etiqueta del producto no debe dar lugar a dudas de ninguna clase...

Las afirmaciones que contenga la etiqueta e información sobre el producto deben estar apoyadas por estudios científicos y no serán desorientadoras para los profesionales sanitarios o el público. Los textos y demás características de la monografía, etiquetado e información al paciente, forman parte de la autorización de especialidades farmacéuticas o plaguicidas sujetos a este Reglamento y deben ser conocidas por El Departamento... (11,11).

Artículo 22. Garantías de prevención de accidentes. Los medicamentos se deben elaborar y presentar de forma que se garantice la prevención razonable de accidentes, especialmente relacionados con la infancia y personas con capacidad disminuida.

En particular, se procurará que las especialidades farmacéuticas cuenten con cierres de seguridad o materiales suficientemente resistentes a la apertura y que permitan su identificación rápida y fácil.

Los envases llevarán un sello de seguridad que garantice al usuario que la especialidad farmacéutica es de primer uso (11,12).

- Deben incluir las leyendas reglamentarias (Anexo No. 3). La información farmacológica que se consigne debe reportarse en la literatura, es decir que debe estar avalada y documentada.
- El prospecto es obligatorio para productos de venta libre y es optativo para los de prescripción médica (12).
- Para expedientes de renovación con empaque primario como ampollas, tubos colapsibles, frascos de polietileno, puede presentarse la transcripción de las leyendas y el envase para confrontar las mismas (3).

1.2.2.12 Fotocopia autenticada de Contrato de maquila (cuando aplique):

Presentar en expediente original y copia (9).

Artículo 78. Fabricación o control de calidad por terceros a nivel nacional. Los fabricantes de especialidades farmacéuticas pueden encomendar a terceros la fabricación o control de calidad bajo contrato para las especialidades farmacéuticas, si cumplen con los requisitos siguientes:

78.1) Que el contratista cuente con la licencia sanitaria de fabricante de especialidades farmacéuticas o de control de calidad si ese fuera el caso

78.2) Obtener de El Departamento autorización específica para la fabricación por terceros a nivel nacional (11, 27).

1.2.2.13 Certificado de Poder de Representación y/o Distribución (cuando aplique):

Artículo 12. Productos bajo licencia. Cuando se trate de registrar, fabricar o distribuir un producto bajo licencia, debe acreditarse que se cumpla con la autorización del propietario del mismo, en donde se indique que el representante legal está autorizado para tal fin. Además de la autorización, debe acreditarse que al representante se le ha otorgado mandato con facultades suficientes para gestionar ante la autoridad sanitaria y para responder por cualquier daño y perjuicio que causen los productos fabricados y distribuidos (11, 8).

Debe presentarse constancias de representación y distribución autenticadas cuando son industrias guatemaltecas. En el caso de industrias transnacionales, las constancias deben ser autenticadas y consularizadas (3).

1.2.2.14 Estudios de Estabilidad:

Deben realizarse en tres lotes y estar firmados por un profesional farmacéutico responsable.

Estos estudios deben cumplir con la Normativa para estudios de estabilidad (ya sean acelerados o de anaquel) (3).

Artículo 18. Garantías de calidad, pureza y estabilidad de las especialidades farmacéuticas: ...El laboratorio responsable debe realizar ensayos para garantizarla estabilidad de conformidad a las condiciones de conservación indicadas... (11, 10).

Artículo 19. Farmacopeas y textos aceptados para especialidades farmacéuticas. Para los efectos de

establecer...estabilidad de los principios activos y de las formas farmacéuticas de los medicamentos cuya autorización se solicite, la entidad acepta la siguiente bibliografía y sus suplementos: ... (11, 10).

1.2.2.15 Protocolo resumido de fabricación:

Únicamente para productos biológicos, incluye aspectos que garantizan el producto (3).

1.2.2.16 Estudio de biodisponibilidad - bioequivalencia:

Artículo 15. Garantías generales de la evaluación. ...Asimismo en aquellos productos de alto riesgo realizará evaluaciones de equivalencia terapéutica (11, 9).

Artículo 29. Asociaciones a dosis fijas. En el caso de sustancias medicinales asociadas a dosis fijas, se debe exigir la presentación de pruebas de que la especialidad ofrece ventajas respecto a la utilización aislada de cada uno de sus componentes... (11, 13).

Aplica cuando hay productos con problemas de solubilidad y permeabilidad de membranas, para productos de alto riesgo y es obligatorio para moléculas nuevas o nuevas asociaciones (3).

1.2.2.17 Fotocopia autenticada de Certificado de Marca (optativo):

Debe verificarse que la marca coincida con el nombre que está en la solicitud y en el empaque, que el titular de la marca coincida con el titular de Registro Sanitario y que el documento esté autenticado.

Artículo 7. Definiciones: ...

7.5) Certificado de marca comercial: Documento que acredita la protección del nombre del producto o productos citados en el artículo

primero de este Reglamento para su comercialización, extendido en la dependencia que la autoridad designe (11, 3).

El certificado marcario debe ser extendido por el Ministerio de Economía y aplica únicamente en caso de que el producto utilice nombre comercial (3).

1.2.2.18 Fotocopia simple de Licencia Sanitaria del Fabricante y/o Distribuidor

Artículo 7. Definiciones. ...7.20) Licencia Sanitaria: Es la autorización para operar un establecimiento farmacéutico o afín, extendida por la dependencia competente (11, 5).

1.2.2.19 Expediente foliado:

Todas las páginas del expediente deben numerarse en un lugar visible (12).

1.2.2.20 Fotocopia autenticada de Convenio de Fabricación (12)

1.2.2.21 Estándar de materia prima (para moléculas nuevas) (12)

1.2.2.22 Muestras selladas

1.2.2.23 Ensayos clínicos (cuando aplique):

Se presentan en caso de ser necesario, ya sea porque el medicamento a registrar es una molécula nueva o se quiera registrar con nuevas indicaciones, una forma farmacéutica o vía de administración nueva (10, 5).

Artículo 16. Garantías de seguridad. Los medicamentos y plaguicidas sujetos a este Reglamento, constituidos por moléculas nuevas aun no reconocidas por los textos mencionados... serán objeto de la presentación de estudios toxicológicos que permitan garantizar su seguridad en condiciones normales de uso y en el caso

de medicamentos que estén en relación con la duración prevista de los tratamientos.

Estos estudios comprenderán ensayos de toxicidad aguda y crónica, ensayos de teratogenia, embriotoxicidad, fertilidad, ensayos de mutagénesis y cuando sean necesarios de carcinogénesis y en general, aquellos otros que se consideren necesarios para una correcta evaluación de la seguridad y tolerancia de un medicamento o plaguicida sujeto a este Reglamento, en condiciones normales de uso y en el caso de medicamentos, también en función de la duración del tratamiento. Los excipientes de los medicamentos con las exclusiones y limitaciones que procedan se regularán de acuerdo con lo previsto en este Reglamento (11, 9).

Artículo 17. Garantías de eficacia de las especialidades farmacéuticas. Para las especialidades farmacéuticas constituidas por moléculas nuevas aún no reconocidas en los textos citados... deben presentarse estudios clínicos, cuyos resultados demuestren las acciones farmacológicas producidas por la sustancia o sustancias medicinales de la especialidad farmacéutica y su destino en el organismo. Dichos estudios deben incluir uno o más grupos de control no tratado o tratados con un producto de referencia (11, 9).

1.2.2.24 Color del fólder:

Según el producto que va a registrarse, así será el color del fólder del expediente. Los colores que deben utilizarse se mencionan con anterioridad (3).

Debe tomarse en cuenta que los expedientes son de carácter confidencial, tal y como se describe en el **Artículo 31** del Reglamento, el cual establece que: El contenido de los expedientes relativos a la autorización y registro de los productos objeto de este Reglamento es confidencial, siempre que los datos sean suministrados por los interesados bajo garantía de confidencia. Ello sin perjuicio de la información que resulte necesaria para las actuaciones de inspección (11, 14).

La información y promoción dirigida a los profesionales sanitarios debe estar de acuerdo con los datos contenidos en el registro sanitario de referencia y debe ser rigurosa, bien fundada, objetiva y no inducir a error, de acuerdo con la legislación vigente y ajustarse a la monografía respectiva.

Los medios de información y promoción utilizados como soporte, ya sean escritos, audiovisuales o de otra naturaleza, deben tener básicamente carácter científico y deben estar dirigidos y distribuidos con exclusividad a profesionales sanitarios (Artículo 99. Información y promoción dirigida a los profesionales sanitarios.) (11, 33).

1.3 Autorización del producto:

El expediente del producto se autoriza cuando ha cumplido con todos los requisitos mencionados anteriormente y se ingresan los datos del producto al sistema de registros del Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Al ingresar los datos a este sistema, automáticamente se asigna el número de registro sanitario de referencia del producto (PF- _____) y se extiende la respectiva certificación, indicando que el producto ha sido autorizado. Estos últimos datos se anotan también en el libro de productos farmacéuticos.

El sistema de registros del Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines contiene la siguiente información:

- Número de expediente
- Nombre del producto (nombre comercial y genérico)
- Grupo terapéutico
- Fabricante / Representante
- Fecha de Vencimiento
- Fórmula completa
- Farmacéutico responsable
- Orden de Certificación
- Registro Sanitario de Referencia
- Ficha técnica (3).

Cuando el expediente no cumple en algún aspecto, se notifica para que el interesado complete o corrija la información y someta nuevamente el expediente ante el Departamento. El Ministerio de Salud podrá requerir al solicitante para que aporte documentación, estudios, datos o informaciones complementarias. Formulado algún requerimiento se interrumpirá automáticamente el transcurso del plazo fijado para el procedimiento de que trate, hasta que sea atendido (11, 12).

El Departamento elabora notas de revisión general (Anexo No. 4), en las cuales se solicita la corrección del expediente y al entregarlas al profesional responsable se crea un compromiso, y debe anotarse la fecha de este compromiso en el libro de productos farmacéuticos, al igual que la nota de revisión general (3).

IV. JUSTIFICACIÓN

Según el Artículo 99 del Reglamento para el Control Sanitario de los Medicamentos y Productos Afines, establece que "la información y promoción dirigida a los profesionales sanitarios debe estar de acuerdo con los datos contenidos en el registro sanitario de referencia y debe ser rigurosa, bien fundada, objetiva y no inducir a error, de acuerdo con la legislación vigente y ajustarse a la monografía respectiva. Los medios de información y promoción utilizados como soporte, ya sean escritos, audiovisuales o de otra naturaleza, deben tener básicamente carácter científico y deben estar dirigidos y distribuidos con exclusividad a profesionales sanitarios". Pero esta información no puede hacerse llegar a los expertos de la salud, si no se cuenta con un sistema de información adecuado y estandarizado de medicamentos.

El Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines no cuenta con un sistema adecuado para elaborar fichas técnicas de los medicamentos registrados en el país. Las fichas técnicas son documentos que contienen información científica y esencial sobre una especialidad farmacéutica, la cual se va actualizando a medida que se conocen nuevos datos acerca de su seguridad y eficacia.

Con la elaboración de fichas técnicas de las moléculas nuevas registradas en el Departamento en el periodo de enero del 2000 a junio del 2001, se establece un banco de información, que puede utilizarse como fuente de consulta para los profesionales de la salud de Guatemala, a través del cual pueden mantener al día sus conocimientos. Al mismo tiempo permite al Departamento contar con una monografía de referencia de estas moléculas, para que se utilicen en posteriores solicitudes de registro sanitario o para consultas que se realicen a esta unidad, lo cual contribuye a contrarrestar la falta de información o información parcial e inductora de la prescripción y a lograr el uso racional de los medicamentos.

V. OBJETIVOS

1. Objetivo General

Contribuir al uso racional de los medicamentos en la población guatemalteca, a través de la difusión de información científica, objetiva y actualizada al profesional de la salud, que permita contrarrestar la falta de información o información parcial e inductora de la prescripción.

2. Objetivos Específicos

2.1 Identificar las moléculas nuevas registradas en el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines, de la Dirección General de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud del Ministerio de Salud Pública de Guatemala, en el periodo de enero del 2000 a junio del 2001.

2.2 Elaborar fichas técnicas de las moléculas nuevas registradas en el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines, de la Dirección General de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud del Ministerio de Salud Pública de Guatemala, en el periodo de enero del 2000 a junio del 2001, para su difusión a los profesionales de la salud de Guatemala.

2.3 Proporcionar monografías de referencia de las moléculas nuevas registradas en Guatemala en el periodo de enero del 2000 a junio del 2001, al Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines, de la Dirección General de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud del Ministerio de Salud Pública para que puedan ser utilizadas en posteriores solicitudes de registro sanitario o para consultas que sean realizadas a esta unidad.

2.4 Establecer un banco de información básica sobre los medicamentos nuevos registrados en el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines, de la Dirección General de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud del Ministerio de Salud Pública de Guatemala.

VI. MATERIALES Y MÉTODOS

1. Universo

Moléculas nuevas registradas por las industrias farmacéuticas transnacionales en el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines de la Dirección General de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud del Ministerio de Salud de Guatemala, en el periodo de enero del 2000 a junio del 2001.

2. Materiales

2.1 Recursos Humanos:

Br. Cynthia Ivette Cordón Villagrán	(Autor del trabajo de tesis)
Licda. Raquel Pérez Obregón	(Asesora del trabajo de tesis)

2.2 Recursos Institucionales:

- Universidad de San Carlos de Guatemala
- Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia
- Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos
- Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines de la Dirección General de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud del Ministerio de Salud de Guatemala
- Industrias Farmacéuticas transnacionales ubicadas en Guatemala
- Bases de datos de la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) y Agencia Española del Medicamento (EMA)

2.3 Recursos Materiales:

- Moléculas nuevas registradas en el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines de la Dirección General de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud, en el periodo de enero del 2000 a junio del 2001, por industrias farmacéuticas transnacionales ubicadas en Guatemala.
- Referencias del Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines de la Dirección General de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud del Ministerio de Salud de Guatemala.
- Libro de registro del año 2000 y 2001 del Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines de la Dirección General de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud del Ministerio de Salud de Guatemala.
- Referencias del Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos (CEGIMED).
- Fuentes Bibliográficas: Textos aceptados para especialidades farmacéuticas para la evaluación farmacológica, artículos científicos, Internet.

3. Métodos

3.1 Recolección de los datos:

Se elaboraron las fichas técnicas de moléculas nuevas registradas por las industrias farmacéuticas transnacionales ubicadas en Guatemala en el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines de la Dirección General de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud del Ministerio de Salud de Guatemala, en el periodo de enero del 2000 a junio del 2001.

Para obtener el dato de las moléculas nuevas registradas en el Departamento, se consultó el libro de registros del 2000 y 2001 de productos farmacéuticos del Departamento. En estos libros de registro, los productos se ingresan por nombre comercial únicamente, por lo que fue necesario consultar el sistema de registros sanitarios de referencia con que cuenta esta entidad para conocer el nombre genérico

del producto. En algunos casos, no se encontraron ingresados al sistema ciertos productos, por lo que el nombre genérico se obtuvo en una farmacia o en internet.

Posteriormente se procedió a recolectar información científica de cada molécula nueva. El proceso de recopilación de información se realizó en el Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos (CEGIMED), a través de revisión bibliográfica de literatura actualizada con que cuenta este centro; consultas en bases de datos, revisión y análisis de artículos científicos publicados en Internet y revistas científicas.

3.2 Elaboración de las Fichas Técnicas:

La información que conforma una ficha técnica se recolectó a través de la revisión bibliográfica de textos autorizados, artículos científicos e Internet.

El formato de la ficha técnica que se utilizó es el siguiente:

Texto de la Ficha Técnica común a todas las especialidades farmacéuticas que contienen:

RESUMEN DE CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. Marcas / Titular de las especialidades

2. Forma Farmacéutica

3. Datos Clínicos

3.1 Indicaciones Terapéuticas

3.2 Posología y forma de administración

3.3 Contraindicaciones

3.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

3.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

3.6 Embarazo y lactancia

3.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

3.8 Reacciones adversas

4. Propiedades Farmacológicas

4.1 Propiedades Farmacodinámicas

4.2 Propiedades Farmacocinéticas

4.3 Datos preclínicos sobre seguridad

5. Datos Farmacéuticos

5.1 Incompatibilidades

5.2 Precauciones especiales de conservación

5.3 Naturaleza y contenido del envase

5.4 Instrucciones de uso /manipulación

VII. RESULTADOS

- a. Texto de la Ficha Técnica común a todas las especialidades farmacéuticas que contienen:

DACLIZUMAB

El daclizumab es un anticuerpo inmunosupresor monoclonal humanizado IgG1, producido por la técnica de ADN recombinante que se une específicamente a la subunidad alfa (p55 alfa, CD25 o subunidad Tac) del receptor humano de interleucina-2 (IL-2) de alta afinidad, que se expresa en la superficie de linfocitos activados (48).

Es una combinación de secuencias de anticuerpos humanos (90%) y de murina (10%). Las secuencias humanas fueron derivadas de los dominios constantes de la IgG1 humana y de regiones variables de la estructura del anticuerpo Eu mieloma. Las secuencias de murina se derivaron de regiones definidas complementarias del anticuerpo de murina anti-Tac. El peso molecular estimado para la secuencia de ADN es de 144 kilodaltons (48).

El daclizumab 25 mg/mL es distribuido como un concentrado claro, incoloro y estéril para dilución y administración intravenosa. Cada mililitro contiene 1 mg de daclizumab y 3.6 mg de fosfato monobásico sódico monohidrato, 11 mg de fosfato sódico dibásico pentahidrato, 4.6 mg de cloruro de sodio, 0.2 mg de polisorbato 80 y puede contener ácido clorhídrico o hidróxido de sodio para ajustar el pH a 6.9. No contiene preservantes (48).

1. Marcas / Titular de las especialidades

Zenapax / Roche

2. Forma Farmacéutica

El daclizumab es suministrado en viales de vidrio de dosis única. Cada vial contiene 25 mg de daclizumab en 5 mL de solución (37).

3. Datos Clínicos

3.1 Indicaciones Terapéuticas

El daclizumab está indicado para la profilaxis del rechazo agudo de órganos en pacientes que reciben por primera vez un trasplante renal alogénico. Se utiliza como parte de un régimen inmunosupresor que incluye ciclosporina y corticosteroides (37).

3.2 Posología y forma de administración

La dosis recomendada para el daclizumab es de 1.0 mg/kg de peso. La dosis de daclizumab debe mezclarse con 50 mL de solución estéril de cloruro de sodio al 0.9% y administrarse en una vena periférica o central durante un periodo de 15 minutos (37).

Debe administrarse inicialmente dentro de las 24 horas previas al trasplante. La dosis siguiente y cada una de las sucesivas se aplicarán a intervalos de 14 días, hasta completar un total de 5 dosis (37).

No se requiere ajuste de dosis para los pacientes con daño renal severo. Tampoco se requiere ajuste de dosis según la edad, proteinuria y raza. No se cuenta con datos para la administración en pacientes con daño hepático (37).

3.3 Contraindicaciones

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al daclizumab o a alguno de los componentes del producto (37).

3.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

No hay experiencia de su uso en pacientes que estén hiperinmunizados (37).

En los estudios clínicos limitados que se han realizado, los pacientes tratados con daclizumab no han mostrado alta incidencia en desórdenes linfoproliferativos e infecciones oportunistas comparado a los pacientes con placebo; mientras que los pacientes que reciben terapias inmunosupresoras tienen riesgo elevado de desarrollar

desórdenes linfoproliferativos e infecciones oportunistas y como consecuencia deben ser monitoreados (48).

Pueden ocurrir reacciones anafilácticas después de la administración de proteínas. Raramente se han reportado reacciones severas de hipersensibilidad al administrar daclizumab (37).

Se desconoce si el uso del daclizumab tenga efectos a largo plazo en la habilidad del sistema inmune para responder a antígenos encontrados por primera vez durante la inmunosupresión inducida por el daclizumab (48).

No se ha estudiado en humanos la re-administración del daclizumab después de una terapia inicial. Se desconocen los riesgos potenciales de esta re-administración, especialmente aquellos asociados con la inmunosupresión y/o la ocurrencia de anafilaxis o reacciones anafilácticas (48).

Inmunidad:

Se detectaron pequeñas cantidades de anticuerpos anti-idiotipo al daclizumab en pacientes tratados con daclizumab con una incidencia global de 8.4%. No se detectaron anticuerpos que afecten la eficacia, seguridad, niveles séricos de daclizumab o algún otro parámetro clínicamente relevante (48).

3.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los siguientes medicamentos han sido administrados en estudios clínicos realizados con daclizumab sin mostrar incremento en las reacciones adversas: ciclosporina, mofetil micofenolato, ganciclovir, aciclovir, azatioprina y corticosteroides. La experiencia es muy limitada con el uso concomitante de daclizumab con tacrolimus, muromonab CD3, globulina antitimocítica y globulina antilinfocítica (48).

En receptores de riñón tratados con daclizumab y mofetil micofenolato, no se encontraron interacciones farmacocinéticas entre el daclizumab y el ácido micofenólico, metabolito activo del mofetil micofenolato (48).

3.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

Categoría C. No se han realizado estudios de reproducción en animales con el daclizumab. Por consiguiente, se desconoce si el daclizumab puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas o si puede afectar la capacidad de reproducción. En general, se desconoce si las moléculas IgG atraviesan la placenta. El daclizumab no debe administrarse en mujeres embarazadas, a menos de que el beneficio justifique el riesgo para el feto. Las mujeres con maternidad potencial deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos antes de iniciar la terapia, durante la terapia con daclizumab, y cuatro meses después de haber finalizado el tratamiento (48).

Lactancia

No se ha establecido si el daclizumab se excreta en la leche materna. Debe tomarse la decisión de continuar o no con el tratamiento durante la lactancia, debido a que muchas drogas se excretan por esta vía, incluyendo anticuerpos humanos, y por las reacciones adversas potenciales, tomando en cuenta la importancia de la droga para la madre (48).

3.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

No existen pruebas de que el daclizumab altere la capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria (37).

3.8 Reacciones adversas

La seguridad del daclizumab se determinó en cuatro estudios clínicos, tres de ellos fueron estudios controlados randomizados, en 629 pacientes que recibieron trasplante renal, de los cuales 336 recibieron daclizumab y 293 recibieron placebo. Todos los pacientes recibieron tratamiento concomitante con ciclosporina y corticosteroides (48).

El daclizumab no parece alterar el modelo, frecuencia o severidad de las toxicidades conocidas asociadas con estas drogas inmunosupresoras (48).

Los efectos adversos fueron reportados por el 95% de pacientes en el grupo tratados con placebo y el 96% en el grupo tratado con daclizumab. La proporción de pacientes que se retiraron prematuramente de los estudios debido a los efectos adversos fue el 8.5% en el grupo placebo y de 8.6% en el grupo con daclizumab (48).

El daclizumab no aumenta el número de efectos adversos observados, comparado con el grupo placebo. El efecto adverso reportado más frecuentemente fueron los desórdenes gastrointestinales, que fueron reportados con la misma frecuencia en los pacientes con daclizumab (67%) y el grupo placebo (68%) (48).

La incidencia y tipos de los efectos adversos fueron similares en el grupo placebo y en el grupo tratado con daclizumab. Los siguientes efectos adversos se presentaron en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con daclizumab:

Órgano, Aparato o Sistema Afetado y Acontecimiento Adverso	Placebo (N=293)	HAT (N=336)
Trastornos del aparato digestivo	68	67
Estreñimiento	38	35
Náuseas	26	27
Diarrea	16	15
Vómitos	14	15
Dolor abdominal	13	10
Pirosis	10	8
Dispepsia	5	7
Distensión abdominal	4	6
Dolor epigástrico no relacionado con los alimentos	4	5
Trastornos metabólicos y nutricionales	50	45
Edemas periféricos	30	28
Edemas periféricos	18	16
Sobrecarga de fluidos	6	3
Trastornos del sistema nervioso central y periférico	41	46
Temblor	16	19
Cefalea	15	16
Vértigo	4	5
Trastornos del sistema urinario	45	39
Oliguria	11	10
Disuria	12	6
Necrosis tubular renal	7	7
Daño renal	8	5

(37).

Órgano, Aparato o Sistema Afetado y Acontecimiento Adverso	Placebo (N=293)	HAT (N=336)
Trastornos generales	40	37
Dolor post-traumático	20	21
Dolor torácico	9	9
Fiebre	10	5
Dolor	8	7
Escalofríos	5	3
Trastornos del sistema nervioso autónomo	36	38
Hipertensión	21	25
Hipotensión	10	9
Empeoramiento de la hipertensión	7	7
Trastornos del sistema respiratorio	37	35
Disnea	15	12
Edema pulmonar	4	6
Tos	5	5
Trastornos en piel y anejos	28	32
Alteración de la cicatrización de heridas sin infección	10	12
Acné	7	9
Prurito	6	4
Trastornos Psiquiátricos	29	25
Insomnio	14	13
Fatiga	10	7
Ansiedad	6	2
Trastorno del sistema musculoesquelético	26	26
Dolor musculoesquelético	12	13
Dolor de espalda	8	7
Alteración del ritmo y del índice cardíaco	12	11
Taquicardia	7	7
Alteración vascular extracardiaca	10	12
Trombosis	4	5
Plaquetas, sangrado y alteración de la coagulación	11	8
Sangrado	11	7
Alteraciones linfáticas y hemáticas	8	8
Linfocele	7	7
Alteraciones en el sitio de administración	5	5
Reacción en el lugar de la administración	5	5

Nota: HAT= anti-Tac humanizado

(37).

Los siguientes efectos adversos ocurrieron en <5% y ZI=2% de los pacientes tratados con daclizumab:

- Sistema gastrointestinal: Flatulencia, gastritis, hemorroides.
- Nutrición y Metabolismo: Sobrecarga de fluidos, diabetes mellitus, deshidratación.
- Sistema urinario: Daño renal, hidronefrosis, sangrado del tracto urinario, trastornos en el tracto urinario, insuficiencia renal.
- General: Titiriteo, debilidad, reacción en el lugar de aplicación.
- Sistema nervioso central y periférico: Retención urinaria, calambre en piernas, sensación de erizado.
- Sistema respiratorio: Atelectasia, congestión, faringitis, rinitis, hipoxia, sonidos anormales en la respiración, efusión pleural.
- Piel y apéndices: Prurito, hirsutismo, rash, sudores nocturnos, sudoración elevada.
- Psiquiátrico: Depresión, ansiedad.
- Sistema músculo-esquelético: Artralgia, mialgia.
- Visión: visión borrosa (37).

Incidencia de tumores malignos: La incidencia de reacciones malignas después de un año de tratamiento fue de 2.7% en el grupo placebo comparado con el 1.5% en el grupo con daclizumab. La incorporación de daclizumab no incrementa el número de linfomas postransplante, que ocurre con una frecuencia <1% en el grupo placebo y el grupo de daclizumab (37).

Hiper glucemia: En ambos grupos no hubo diferencia en los exámenes de laboratorio químicos y hematológicos, con la excepción de la glucosa en ayunas. La glucosa preprandrial fue medida en un pequeño número de pacientes tratados con placebo y daclizumab. Un total de 16% del grupo placebo y 32% del grupo con daclizumab (28 de 88 pacientes) presentaron valores elevados en ayunas de la glucosa en sangre. La mayoría de estos valores ocurrieron en el primer día postransplante cuando los pacientes recibieron dosis elevadas de corticosteroides o en pacientes con diabetes (37).

Parámetros de Eficacia						
Terapia triple			Terapia doble			
Ciclosporina, corticosteroides y azatioprina			Ciclosporina y corticosteroides			
Placebo	Daclizumab	Valor P	Placebo	Daclizumab	Valor P	
N:134	N:126		N:134	N:141		
Primary Endpoint						
Incidencia demostrada por biopsia del rechazo agudo en 6 meses						
Número de pacientes	47 (35%)	28 (22%)	0.03	63 (47%)	39 (28%)	0.001
Secondary Endpoint						
Incidencia demostrada por biopsia del rechazo agudo en 1 año						
Número de pacientes	51 (38%)	35 (28%)	0.09	65 (49%)	39 (28%)	<0.001
Pacientes sobrevivientes a 1 año post-transplante						
Número de pacientes	129 (96%)	123 (98%)	0.51	126 (94%)	140 (99%)	0.01
Injertos con subsistencia a 1 año post-transplante						
Número de pacientes	121 (90%)	120 (95%)	0.08	111 (83%)	124 (88%)	0.30

(48).

No hubo diferencia en la supervivencia de paciente en el estudio de terapia triple entre el daclizumab y los pacientes con placebo. El tratamiento con daclizumab fue asociado no mejor supervivencia a 1 año post-transplante en la terapia doble (48).

La incidencia en el retraso de la función del injerto no fue diferente entre los pacientes con placebo y los que fueron tratados con daclizumab en ambos estudios. Tampoco se observó diferencia en la función del injerto entre los pacientes con placebo y daclizumab en un año post transplante en ambos estudios (48).

En un estudio a doble ciego randomizado, 50 pacientes con daclizumab y 25 pacientes con placebo fueron sometidos a un regimen inmunosupresor con ciclosporina, mofetil

micofenolato y esteroides para evaluar la tolerancia, farmacocinética e interacciones medicamentosas. La adición del daclizumab al régimen inmunosupresor no produjo aumento en la incidencia de efectos adversos o cambio en el tipo de efectos adversos reportados (48).

4.2 Propiedades Farmacocinéticas

En estudios clínicos que involucran pacientes con transplante renal tratados con 1 mg/kg por vía IV de daclizumab cada 14 días con un total de cinco dosis, la máxima concentración sérica subió entre la primer dosis (21 ± 14 ug/mL) y la quinta dosis (32 ± 22 ug/mL). La concentración sérica más baja antes de la quinta dosis fue de 7.6 ± 4.0 ug/mL. Según datos in vitro e in vivo sugieren que los niveles séricos de 5 a 10 ug/mL son necesarios para la saturación de la subunidad Tac de los receptores de IL-2 para bloquear la respuesta de linfocitos T activados (48).

Los análisis de datos farmacocinéticos que utilizan un modelo abierto de doble compartimiento proporcionaron los siguientes valores de un paciente de referencia (paciente caucásico, 45 años de edad, con peso corporal de 80 kg y sin proteinuria): Clearance sistémico: 15 mL/hora. El tiempo estimado de eliminación terminal de la vida media de este paciente fue de 20 días (480 horas), el cual es similar al tiempo de eliminación de la IgG humana (18 a 23 días). El rango estimado de la eliminación terminal de la vida media para 123 pacientes incluidos en los análisis fue de 11 a 38 días (48).

La dosificación de daclizumab se mantuvo en un miligramo por kilo de peso por la influencia del peso corporal en el clearance sistémico. Varios análisis mostraron que no se requiere de ajuste de dosis según edad, raza, sexo o grado de proteinuria para pacientes con transplante renal. El porcentaje de coeficiente de variación en el clearance sistémico y el volumen central de distribución fue de 15% y 27% respectivamente (48).

4.3 Datos preclínicos sobre seguridad

El daclizumab fue bien tolerado tras su administración en bolus intravenoso único o por vía subcutánea a ratones, ratas y conejos, en dosis de 50 a 125 mg/kg, y después de 28 días de su administración a monos en dosis de 15 mg/kg. Uno de los 18 monos

tuvo una reacción anafiláctica al daclizumab. Se mantuvieron unas concentraciones séricas de daclizumab apreciables, exceptuando en 2 monos de los 18 que desarrollaron anticuerpos anti-daclizumab. Daclizumab no presentó reactividad cruzada in vitro frente a los cortes humanos de criocongelación (de 28 órganos) a concentraciones de hasta 56 mg/mL, que demostraron la ausencia de uniones no específicas (37).

No se han realizado estudios a largo plazo que evalúen el potencial carcinogénico del daclizumab. El daclizumab no es genotóxico en ensayos de aberración cromosomal V79, con o sin activación metabólica. El efecto del daclizumab sobre la fertilidad es desconocido debido a que no se han realizado estudios de reproducción en animales (48).

Uso pediátrico

No se han completado estudios controlados en pacientes pediátricos. Los resultados preliminares de un estudio reciente de seguridad y farmacocinética (N=25) en pacientes pediátricos (edad media: 12 años; rango: 11 meses a 17 años de edad; 11 meses a 5 años: 7 pacientes; 6 a 12 años: 6 pacientes; 13 a 17 años: 12 pacientes) tratados con daclizumab junto con agentes inmunosupresores estándar, incluyendo mofetil micofenolato, ciclosporina, tacrolimus, azatioprina y corticosteroides, indican que los efectos adversos más frecuentes fueron la hipertensión (48%), dolor postoperatorio (44%), diarrea (36%) y vómitos (32%). Los datos de hipertensión reportados y de deshidratación fueron mayores para los pacientes pediátricos que para los pacientes adultos. Se desconoce si la respuesta inmune a las vacunas, infección u otro estímulo de antígeno administrado o encontrado durante la terapia con daclizumab se daña o si la respuesta permanece dañada después del tratamiento con daclizumab (48).

Los estudios preliminares farmacocinéticos de este estudio en pacientes pediátricos indican que los niveles séricos del daclizumab (n=6) parecieran ser menores en pacientes pediátricos con transplante renal que los transplantes en adultos a quienes se les ha administrado la misma dosificación. Los niveles de daclizumab en estos pacientes pediátricos fueron suficientes para saturar la subunidad Tac del receptor IL-2 en los linfocitos, medidos por citometría fluida (n=24). La subunidad Tac del receptor IL-2 fue saturado inmediatamente después de la primer dosis de 1.0 mg/kg de daclizumab

y permaneció saturado por lo menos las primeras 3 semanas post-transplante. La saturación de esta subunidad fue similar a la observada en pacientes adultos con el mismo régimen (48).

Uso geriátrico

Los estudios con daclizumab no incluye suficiente número de pacientes con 65 años de edad o mayores para determinar si responden de manera diferente a los pacientes jóvenes. Debe tenerse precaución en pacientes ancianos en caso de administrar drogas inmunosupresoras (48).

5. Datos Farmacéuticos

5.1 Incompatibilidades

No se ha observado incompatibilidad entre el daclizumab y bolsas de infusión de cloruro de polivinil o polietileno. No hay datos concernientes a la incompatibilidad de daclizumab con otras sustancias. Sin embargo, no debe agregarse simultáneamente otras drogas en la misma vía (48).

5.2 Precauciones especiales de conservación

Debe almacenarse a temperaturas de 2° a 8°C (36° to 46°F). No debe agitarse ni congelarse. Proteger de la luz la solución sin diluir. La solución diluida es estable por 24 horas a 4°C ó 4 horas a temperatura ambiente (48).

Se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución preparada para usar, durante 24 horas a 2°C a 8°C, o durante 4 horas a temperatura ambiente. Sin embargo, desde un punto de vista microbiológico el producto diluido debe usarse inmediatamente. No se debe guardar el producto tras su dilución a menos que ésta se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas. Si no se emplea inmediatamente, el usuario es responsable del tiempo y de las condiciones de conservación previas a su administración (37).

5.3 Naturaleza y contenido del envase

Es suministrado en viales de vidrio de dosis única con 25 mg de daclizumab en 5 mL de solución (48).

5.4 Instrucciones de uso / manipulación

El daclizumab no es para inyección directa. La dosis debe diluirse en 50 mL de solución estéril de cloruro de sodio al 0.9% antes de administrarlo por vía intravenosa. Al mezclar la solución, debe invertirse delicadamente la bolsa para evitar formar espuma. Debe tenerse cuidado para asegurar la esterilidad de la solución, ya que la droga no contiene ningún preservante antimicrobiano ni agentes bacteriostáticos. El daclizumab es una solución incolora, suministrada en un vial de una sola dosis, cualquier porción que no haya sido utilizada debe descartarse. Una vez la infusión ha sido preparada, debe administrarse por vía intravenosa dentro de 4 horas. Si no se utilizara dentro de este tiempo, debe refrigerarse entre 2° a 8°C (36° a 46°F) por hasta 24 horas. Después de 24 horas, la solución preparada debe descartarse (37).

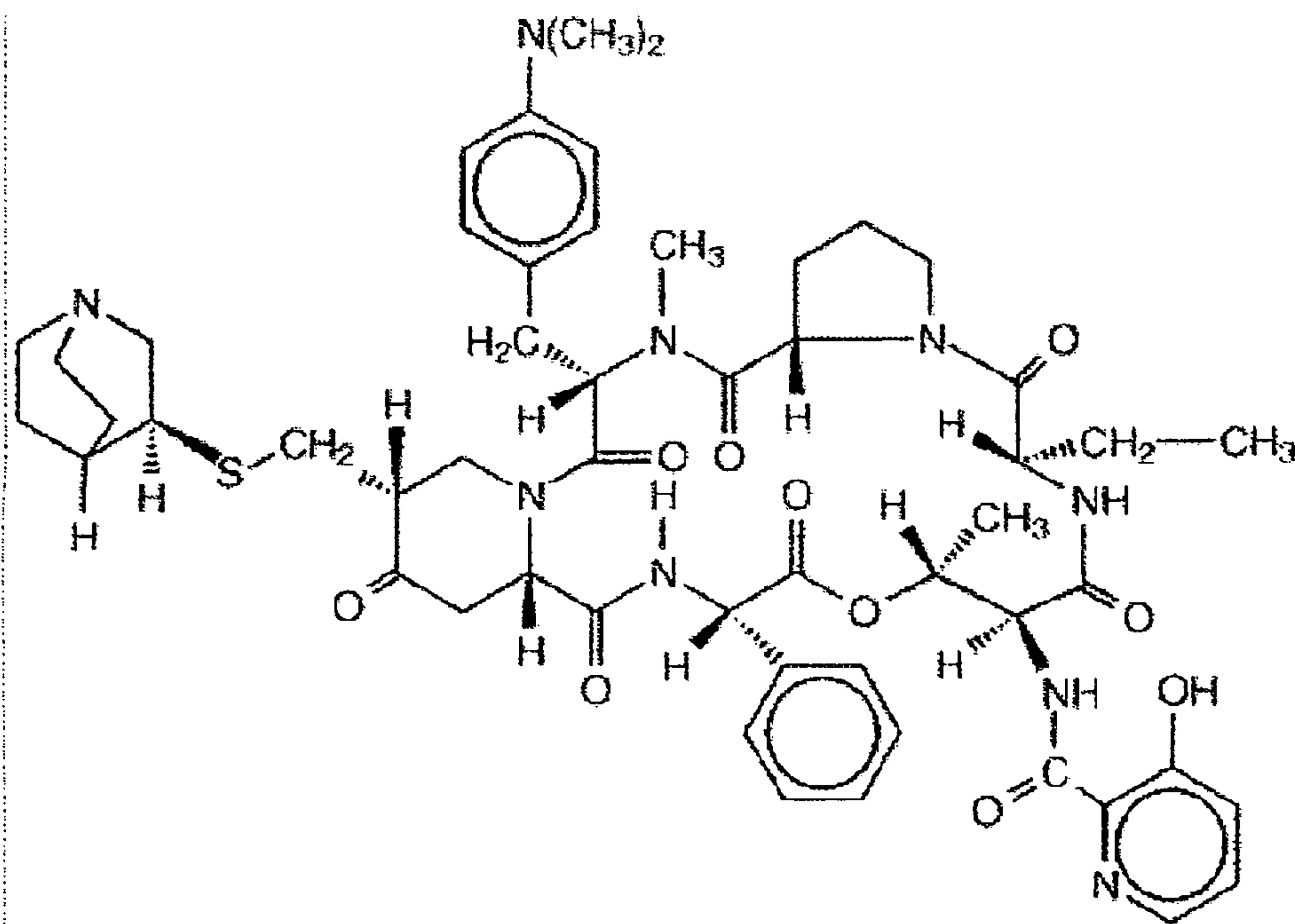
El daclizumab debe ser administrado por personal de salud capacitado en la administración de la droga y que cuente con un laboratorio adecuado y recursos médicos de soporte (37)

- b. Texto de la Ficha Técnica común a todas las especialidades farmacéuticas que contienen:

DALFOPRISTINA Y QUINUPRISTINA

La dalfopristina y quinupristina, es un agente antibacterial streptogramineo para administración intravenosa, es un liofilizado estéril de dos derivados de pristinamicina semisintéticos, quinupristina (derivado de pristinamicina I) y dalfopristina (derivado de pristinamicina IIA) en la proporción de 30:70 p/p (70).

La quinupristina es un polvo higroscópico, de color blanco a amarillo pálido. Es una combinación de tres péptidos macrolactónicos. El componente principal de la quinupristina (>88.0%) tiene el siguiente nombre químico: N-[(6 R , 9 S , 10 R , 13 S , 15a S , 18 R , 22 S , 24a S)-22-[p-(dimetilamino)bencil]-6-etildocosahidro-10,23-dimetil-5,8,12,15,17,21,24 -heptaoxo-13-fenil-18-[(3 S)-3- quinuclidiniltio]metil]-12 H -pirido[2,1- f]pirrolo-[2,1- l][1,4,7,10,13,16] oxapentaazaciclononadecin-9-yl]-3-hidroxipicolinamida. La fórmula empírica de este compuesto principal de la quinupristina es $C_{53}H_{67}N_9O_{10}S$, con un peso molecular de 1022.24 y con la siguiente estructura química:



(70).

1. Marcas / Titular de las especialidades

Synercid / Aventis Pharmaceuticals

2. Forma Farmacéutica

Preparación estéril liofilizada en vial de una dosis de 10 mL (70).

Cada vial de 10 mL proporciona 500 mg de quinupristina/dalfopristina (150 mg de quinupristina y 350 mg de dalfopristina) (70).

3. Datos Clínicos

3.1 Indicaciones Terapéuticas

La dalfopristina y quinupristina está indicada para el tratamiento en adultos de infecciones causados por los microorganismos susceptibles (70).

Una de las indicaciones aprobadas para esta droga es el tratamiento de infecciones severas que amenazan la vida del paciente, asociadas a bacteremia por *Enterococcus faecium* resistentes a la vancomicina (70).

Ha sido aprobado para comercializarse en Estados Unidos para esta indicación bajo las regulaciones aceleradas de la FDA que autorizan la venta de productos para condiciones que amenazan la vida cuando otras terapias no se encuentran disponibles. La aprobación de drogas bajo estas regulaciones se basan en efectos demostrados en un marcador sustitutivo que es como predecir el beneficio clínico (70).

La aprobación de esta indicación se basa en la habilidad de la dalfopristina y quinupristina para eliminar del torrente sanguíneo al *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina, con erradicación de la bacteremia considerada como marcador sustitutivo. No hay resultados de estudios clínicos controlados que confirmen la validez de este marcador. Se están desarrollando estudios para verificar el beneficio clínico de esta terapia en los puntos clínicos tradicionales (como lo es la cura de la infección subyacente) (70).

3.2 Posología y forma de administración

La dalfopristina y quinupristina debe administrarse por infusión intravenosa en solución de dextrosa al 5% durante un periodo de 60 minutos. La dosis recomendada para el tratamiento de infecciones es la siguiente:

	Dosis
<i>Enterococcus faecium</i> resistente a la vancomicina	7.5 mg/kg c/8h
Infecciones complicadas de la piel y sus estructuras	7.5 mg/kg c/12h

(70).

Si fuera necesario, puede utilizarse acceso venoso central para administrar la dalfopristina y quinupristina para disminuir la incidencia de la irritación venosa (70).

La duración mínima recomendada de tratamiento para infecciones complicadas de la piel y estructuras es de siete días. Para infecciones producidas por *Enterococcus faecium* resistentes a la vancomicina, se recomienda que la duración del tratamiento se establezca según el sitio y severidad de la infección (70).

La dalfopristina y quinupristina no debe diluirse con soluciones Salinas, ya que no es compatible con estos agentes. La dalfopristina y quinupristina no debe ser mezclado con otras drogas, exceptuando las siguientes que sí son compatibles:

Compatibilidad de la dalfopristina y quinupristina a concentraciones de 2 mg/mL	
Mezcla y Concentración	Soluciones de Infusión intravenosa
Aztreonam 20 mg/mL	Dextrosa 5%
Ciprofloxacina 1 mg/mL	Dextrosa 5%
Fluconazol 2 mg/mL	Solución sin diluir
Haloperidol 0.2 mg/mL	Dextrosa 5%
Metoclopramida 5 mg/mL	Dextrosa 5%
Cloruro de potasio 40 mEq/L	Dextrosa 5%

(70).

Si la dalfopristina y quinupristina se va a administrar concomitantemente con otra droga, cada una de ellas deberá administrarse por separado de acuerdo con la dosis recomendada, así como la vía de administración (70).

Cuando se administra por infusión intermitente y otras drogas, deben administrarse por vía intravenosa, la vía debe lavarse antes y después de cada administración con dextrosa al 5% (70).

Pacientes Geriátricos

En estudios comparativos de fase 3 de la dalfopristina y quinupristina, el 37% de los pacientes (n=404) eran ≥ 65 años de edad, de los cuales 145 eran ≥ 75 años. En la fase 3 de los estudios no comparativos, el 29% de los pacientes (n=346) eran ≥ 65 años de edad, de los cuales 112 eran ≥ 75 años de edad. Aparentemente no hubo diferencias en la frecuencia, tipo o severidad de las reacciones adversas, incluyendo efectos cardiovasculares entre individuos ancianos y jóvenes; por lo que no se requiere ajuste de dosis en el paciente anciano (70).

Paciente Pediátrico (menores de 16 años de edad)

La dalfopristina y quinupristina se ha utilizado en un número limitado de pacientes pediátricos bajo condiciones de emergencia a dosis de 7.5 mg/kg cada 8 horas o cada 12 horas. Sin embargo, la seguridad y efectividad en pacientes menores de 16 años de edad no ha sido establecida. Según este número de pacientes pediátricos tratados bajo condiciones de emergencia, no se requiere ajuste en la dosis (70).

Insuficiencia Renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con daño renal o en pacientes con diálisis peritoneal (70).

Insuficiencia Hepática

Los datos de estudios clínicos indican que la incidencia de los efectos adversos en pacientes con insuficiencia hepática crónica o con cirrosis fue comparable con los pacientes con función hepática normal. Los datos de farmacocinética en los pacientes con cirrosis sugieren que puede ser necesaria la reducción de la dosis, aunque todavía no pueden realizarse recomendaciones exactas. Seguido de una infusión de una hora de dalfopristina y quinupristina (7.5 mg/kg) a pacientes con insuficiencia hepática, se observó un aumento significativo en la concentración. Sin embargo, no se ha estudiado

el efecto en la farmacocinética de la dalfopristina y quinupristina con reducción de la dosis o incremento en el intervalo de dosificación (70).

3.3 Contraindicaciones

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la dalfopristina y quinupristina o con hipersensibilidad a otras streptogramineas (por ejemplo, pristinamicina o virginiamicina) (70).

3.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Según estudios en animales, la toxicidad fue mayor cuando la dalfopristina y quinupristina se administró como bolus comparado a la infusión lenta. De cualquier manera, no se ha estudiado la seguridad de una administración intravenosa en bolus de la dalfopristina y quinupristina en humanos. Los estudios clínicos han sido exclusivamente para una duración intravenosa de 60 minutos, por lo que no se recomiendan otros rangos de infusión (70).

Seguido de la finalización de una infusión periférica, la vena debe lavarse con una solución de dextrosa al 5% para minimizar la irritación venosa. No lavar con solución salina o con heparina después de la administración de dalfopristina y quinupristina debido a la incompatibilidad concerniente (70).

Si ocurre irritación venosa moderada a severa después de la administración periférica de dalfopristina y quinupristina diluida en 250 mL de dextrosa al 5%, debe considerarse el incremento del volumen de infusión a 500 ó 700 mL, cambiando el lugar de infusión, o bien que la infusión sea por un catéter central periférico (PICC) o por un catéter venoso central. Según estudios clínicos, la administración concomitante de hidrocortisona o difenidramina no parece aliviar el dolor venoso o la inflamación (70).

Se han reportado episodios de artralgia y mialgia, algunos de ellos severos, en pacientes tratados con dalfopristina y quinupristina. En algunos pacientes, ha habido mejoría con una reducción en la frecuencia de la dosis a cada doce horas. En estos pacientes, la discontinuación del tratamiento fue seguida por la resolución de los síntomas. La etiología de estas mialgias y artralgias se encuentra bajo investigación (70).

El uso de antibióticos promueve el sobrecrecimiento de organismos no susceptibles. La super infección puede ocurrir durante la terapia, por lo que deben tomarse medidas apropiadas (70).

Se han notado elevaciones de bilirrubina total mayores que 5 veces el límite superior normal en aproximadamente 25% de pacientes en estudios no comparativos. En algunos pacientes, puede ocurrir hiperbilirrubinemia aislada (primariamente conjugada) durante el tratamiento, posiblemente como resultado de la competición entre la excreción de la dalfopristina y quinupristina y la bilirrubina. En estudios comparativos, ocurrió elevación de la ALAT y ASAT en frecuencia similar en los grupos de dalfopristina / quinupristina y en el de comparación (70).

3.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios *In vitro* de interacción de drogas han mostrado que la dalfopristina y quinupristina inhibe significativamente al citocromo P450 3A4. No inhibe significativamente al citocromo P450 humano 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 ó 2E1. Por consiguiente, no han de esperarse interacciones clínicas con drogas que sean metabolizadas por las isoenzimas de este citocromo (70).

La interacción entre la dalfopristina / quinupristina y la digoxina no puede excluirse, pero es poco probable que ocurra inhibición enzimática vía CYP3A4. La dalfopristina y quinupristina han mostrado actividad *In vitro* (concentración inhibitoria mínima de 0.25 mcg/mL en dos muestras) contra *Eubacterium lentum*. Una parte de la digoxina es metabolizada en el intestino por bacterias, por lo que puede producirse una interacción basada en la inhibición de la dalfopristina / quinupristina y el metabolismo intestinal de la digoxina (*Eubacterium lentum*) (70).

Los análisis *In vitro* de la dalfopristina y quinupristina con aztreonam, cefotaxima, ciprofloxacina y gentamicina, contra *Enterobacteriaceae* y *Pseudomona aeruginosa* no mostraron antagonismo (70).

Los análisis *In vitro* de la dalfopristina y quinupristina con drogas prototipo de las siguientes clases: aminoglucósidos (gentamicina), betalactamasas (cefepime, ampicilina y amoxicilina), gluco péptidos (vancomicina), quinolonas (ciprofloxacina),

tetraciclinas (doxiciclina) y cloranfenicol contra enterococci y staphylococci no mostraron antagonismo (70).

Los estudios de interacciones *In vitro* han demostrado que la dalfopristina y quinupristina inhiben significativamente al metabolismo del citocromo P450 3A4 de ciclosporina A, midazolam, nifedipina y terfenadina. Adicionalmente, 24 sujetos con 4.5 mg/kg de dalfopristina y quinupristina cada 8 horas durante 2 días y 300 mg de ciclosporina en el día 3, mostraron un incremento de 63% en el área bajo la curva de ciclosporina, un aumento de 30% en la C_{max} de ciclosporina, aumentó un 77% en la vida media de la ciclosporina y hubo decremento de 34% en el clearance de la ciclosporina. El monitoreo de los niveles terapéuticos de ciclosporina deben cumplirse cuando se administra concomitantemente con la dalfopristina y quinupristina (70).

Es razonable esperar que la administración concomitante de dalfopristina y quinupristina con otras drogas que se metabolizan primariamente por la enzima 3A4 del citocromo P450 pueden resultar en un aumento de la concentración en el plasma, lo cual puede aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos y/o aumentar sus efectos adversos (70).

Por consiguiente, la coadministración de la dalfopristina y quinupristina con drogas metabolizadas por el citocromo P450 3A4 y que poseen un rango terapéutico estrecho, requieren precaución y monitoreo (como sucede con la ciclosporina). Deben evitarse las medicaciones concomitantes metabolizados por este citocromo que puedan prolongar el intervalo QTc (70).

La administración concomitante de la dalfopristina / quinupristina y nifedipina (dosis orales repetidas) y midazolam (dosis intravenosa bolus) en voluntarios sanos condujeron a concentraciones elevadas en plasma de estas drogas. La C_{max} aumentó cerca de 18% y 14% (valores medianos) y el área bajo la curva incrementó cerca de 44% y 33% para la nifedipina y midazolam respectivamente (70).

Drogas seleccionadas que pueden estar en
concentraciones elevadas en plasma por la dalfopristina y quinupristina **

Antihistamínicos	Astemizol, terfenadina
Anti-HIV (NNRTI e inhibidores de la proteasa)	Delavirdina, nevirapina, indinavir, ritonavir
Agentes antineoplásicos	Alcaloides de la vinca (ej. Vinblastina), docetaxel, paclitaxel
Benzodiacepinas	Midazolam, diacepam
Bloqueantes de los canales de calcio	Dihidropiridinas (ej. Nifedipina), verapamilo, diltiazem
Agentes reductores de colesterol	Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (ej. Lovastatina)
Agentes estimulantes de la motilidad intestinal	Cisaprida
Agentes inmunosupresores	Ciclosporina, tacrolimus
Esteroides	Metilprednisolona
Otros	Carbamacepina, quinidina, lidocaína, disopiramida.

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibacteriales, incluyendo dalfopristina y quinupristina, y puede clasificarse según su severidad desde benigna hasta aquellas que ponen en riesgo la vida. Por consiguiente, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea subsecuente a la administración de antimicrobianos (70).

El tratamiento con agentes antibacteriales altera la flora normal del colon, lo cual permite el crecimiento de clostridios. Los estudios indican que una toxina producida por *Clostridium difficile* es una de las causas primarias a la colitis asociada a antibióticos (70).

Después de que se ha establecido el diagnóstico de colitis pseudomembranosa, deben tomarse medidas terapéuticas. Los casos benignos suelen responder con la discontinuación del medicamento. En los casos moderados a severos, debe

considerarse la administración de fluidos y electrolitos, suplementos de proteínas y tratamiento con una droga antimicrobiana efectiva contra *C. difficile* (70).

3.6 Embarazo y lactancia

Categoría B en el embarazo

Se han realizado estudios de reproducción en ratones a dosis de hasta 40 mg/kg/día (aproximadamente la mitad de la dosis humana basada en la superficie corporal), en ratas a dosis de hasta 120 mg/kg/día (aproximadamente 2.5 veces la dosis humana, basada en la superficie corporal), y en conejos a dosis de hasta 12 mg/kg/día (aproximadamente la mitad de la dosis humana basada en la superficie corporal), los cuales no han revelado evidencia de daño en la fertilidad o al feto debido a la administración de dalfopristina y quinupristina (70).

No obstante, no se han realizado estudios adecuados y bien controlados con la dalfopristina y quinupristina en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre pronostican la respuesta en los humanos, esta droga deberá utilizarse durante el embarazo únicamente si fuera necesario (70).

Lactancia

Según estudios realizados en ratas lactantes, la dalfopristina y quinupristina se excretó en la leche. Se desconoce si se excreta en la leche humana. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche, debe tenerse precaución cuando se administre a mujeres que están en periodo de lactancia (70).

3.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

Debe advertirse a los pacientes sobre la posible aparición de mareo o dolor de cabeza y que no deben conducir vehículos y utilizar maquinaria si aparecen estos síntomas (27).

3.8 Reacciones adversas

La seguridad de la dalfopristina y quinupristina fue evaluada en 1099 pacientes enlistados en 5 estudios clínicos comparativos (70).

Adicionalmente, se realizaron 4 estudios clínicos no comparativos (3 prospectivos y 1 retrospectivos), en los cuales 1199 pacientes recibieron dalfopristina y quinupristina para infecciones debido a patógenos Gram positivos, para los que no había otra opción terapéutica disponible. En estudios no comparativos, los pacientes se encontraban con daños severos, frecuentemente con daños fisiológicos y que probablemente eran intolerantes a otras terapias antibacterianas (70).

Reacciones Adversas: Estudios comparativos

Los datos de seguridad disponibles provienen de cinco estudios clínicos comparativos (n=1099 con dalfopristina y quinupristina; n=1095 grupo de comparación). Se evaluó una de las muertes en los estudios comparativos debida probablemente a la dalfopristina y quinupristina. Las razones más frecuentes para la discontinuación debida a reacciones adversas por el medicamento fueron las siguientes:

% de pacientes de discontinuaron la terapia según la reacción		
Tipo	dalfopristina y quinupristina	Grupo de Comparación
Venoso	9.2	2.0
No venoso	9.6	4.3
Rash	1.0	0.5
Náusea	0.9	0.6
Vómitos	0.5	0.5
Dolor	0.5	0.0
Prurito	0.5	0.3

(70).

Reacciones clínicas: Estudios comparativos

Reacciones adversas con una incidencia de $\geq 1\%$ y que posiblemente fueron reportadas por la administración de dalfopristina y quinupristina incluyen:

Reacciones Adversas	% de pacientes con reacciones adversas	
	dalfopristina y quinupristina	Grupo de Comparación
Inflamación en el lugar de infusión	42.0	25.0
Dolor en el lugar de infusión	40.0	23.7
Edema en el lugar de infusión	17.3	9.5
Reacción en el lugar de infusión	13.4	10.1
Náusea	4.6	7.2
Tromboflebitis	2.4	0.3
Diarrea	2.7	3.5
Vómitos	2.7	3.8
Rash	2.5	1.4
Cefalea	1.6	0.9
Prurito	1.5	1.1
Dolor	1.5	0.1

(70).

A continuación se enumeran otras reacciones adversas producidas probablemente por la dalfopristina y quinupristina con una incidencia menor al 1%:

- Generales: Dolor abdominal, agravamiento de la enfermedad subyacente, reacciones alérgicas, dolor en el pecho, fiebre, infección.
- Cardiovascular: palpitaciones, flebitis.
- Digestivo: Costipación, dispepsia, moniliasis oral, pancreatitis, enterocolitis pseudomembranosa, esomatitis.
- Metabólicos: gota, enema periférico.
- Músculo-esquelético: artralgia, mialgia, miastenia.
- Nervioso: ansiedad, confusión, mareos, hipertonia, insomnio, calambres en piernas, parestesia, vasodilatación.

- Respiratorio: disnea, efusión pleural.
- Piel y apéndices: rash maculopapular, sudoración, urticaria.
- Urogenital: hematuria, vaginitis (70).

Reacciones clínicas: Estudios de Piel y sus estructuras. Estudios Comparativos

En dos de los cinco estudios clínicos comparativos con dalfopristina y quinupristina (n=450) y regímenes de comparación (como oxacilina/ vancomicina o cefazolina/vancomicina; n=443) se estudió la seguridad y eficacia del tratamiento de infecciones complicadas de piel y sus estructuras. El efecto adverso observado en los pacientes con dalfopristina y quinupristina en estos dos estudios difieren significativamente de aquellos observados en otros estudios comparativos. A continuación se presentan datos de la seguridad de estos dos estudios. La discontinuación de la terapia se debió en su mayoría a los efectos adversos siguientes:

% de pacientes que discontinuaron la terapia según el tipo de reacción		
Tipo	dalfopristina y quinupristina	Comparación
Venoso	12.0	2.0
No venoso	11.8	4.0
Rash	2.0	0.9
Náusea	1.1	0.0
Vómitos	0.9	0.0
Dolor	0.9	0.0
Prurito	0.9	0.5

(70).

Los efectos adversos venosos se presentaron predominantemente en pacientes con infusiones periféricas. Los efectos venosos y no venosos reportados con mayor frecuencia debidos posiblemente a la droga fueron los siguientes:

% de pacientes con reacciones adversas		
Tipo	dalfopristina y quinupristina	Comparación
Venoso	68.0	32.7
Dolor en el lugar de infusión	44.7	17.8
Inflamación en el lugar de infusión	38.2	14.7
Edema en el lugar de infusión	18.0	7.2
Reacción en el lugar de infusión	11.6	3.6
No venoso	24.7	13.1
Náusea	4.0	2.0
Vómitos	3.7	1.0
Rash	3.1	1.3
Dolor	3.1	0.2

(70).

Se presentaron ocho episodios de trombos o tromboflebitis (1.7%) en los brazos de los pacientes con dalfopristina / quinupristina y ninguno en los de comparación (70).

Datos de laboratorio: Estudios comparativos

La siguiente tabla muestra el porcentaje de pacientes con datos de laboratorio superiores o por debajo de los valores clínicamente críticos durante la fase de tratamiento (con una incidencia de 0.1% o mayor en ambos grupos).

Parámetro	Valores críticamente elevados o bajos	Valores de dalfopristina y quinupristina críticamente altos o bajos	Valores del grupo de comparación críticamente altos o bajos
ASAT	>10 x ULN	9 (0.9)	2 (0.2)
ALAT	>10 x ULN	4 (0.4)	4 (0.4)
Bilirrubina total	>5 x ULN	9 (0.9)	2 (0.2)
Bilirrubina conjugada	>5 x ULN	29 (3.1)	12 (1.3)
HDL	>5 x ULN	10 (2.6)	8 (2.1)
Fosfatasa alk	>5 x ULN	3 (0.3)	7 (0.7)
Gama-GT	>10 x ULN	198 (1.9)	10 (1.0)
CPK	>10 x ULN	6 (1.6)	5 (1.4)
Cratinina	$\geq 440 \mu\text{mol/L}$	1 (0.1)	1 (0.1)
BUN	$\geq 35.5 \text{ mmol/L}$	2 (0.3)	9 (1.2)
Glucosa en sangre	> 22.2 mmol/L	11 (1.3)	11 (1.3)
	< 2.2 mmol/L	1 (0.1)	1 (0.1)
Bicarbonatos	> 40 mmol/L	2 (0.3)	3 (0.5)
	< 10 mmol/L	3 (0.5)	3 (0.5)
CO ₂	> 50 mmol/L	0 (0.0)	0 (0.0)
	< 15 mmol/L	1 (0.2)	0 (0.0)
Sodio	> 160 mmol/L	0 (0.0)	0 (0.0)
	< 120 mmol/L	5 (0.5)	3 (0.3)
Potasio	> 6.0 mmol/L	3 (0.3)	6 (0.6)
	< 2.0 mmol/L	0 (0.0)	1 (0.1)
Hemoglobina	< 8 g/dL	25 (2.6)	16 (1.6)
Hematocrito	> 60%	2 (0.2)	0 (0.0)
Plaquetas	>1,000,000/mm ³	2 (0.2)	2 (0.2)
	< 50,000 / mm ³	6 (0.6)	7 (0.7)

(70).

Reacciones adversas. Estudios no comparativos.

Aproximadamente un tercio de los pacientes descontinuaron la terapia en estos estudios debido a las reacciones adversas. El porcentaje de discontinuación debido a estas reacciones fue aproximadamente el 5.0% (70).

Hay tres estudios no comparativos en pacientes tratados con dalfopristina y quinupristina (n=972); uno de ellos (301) tiene documentación más completa que los otros dos (398A y 398B). Los efectos más comunes relacionados a la terapia fueron los siguientes:

% de pacientes con reacciones adversas			
Reacción Adversa	Estudio 301	Estudio 398A	Estudio 398 B
Artralgia	7.8	5.2	4.3
Mialgia	5.1	0.95	3.1
Artralgia y Mialgia	7.4	3.3	6.8
Náusea	3.8	2.8	4.9

(70).

El porcentaje de pacientes que experimentaron artralgias y mialgias severas fue de 3.3% y 3.1% respectivamente. El porcentaje de pacientes que descontinuaron el tratamiento debido a la artralgia y mialgia fue de 2.3% y 1.8% respectivamente (70).

Datos de Laboratorio. Estudios no comparativos.

La anormalidad más frecuente en los estudios de laboratorio fue en la bilirrubina total y la conjugada, en las cuales hubo un aumento de hasta 5 veces el límite superior normal. Esto se reportó en el 25.0% y 34.6% de los pacientes respectivamente. El porcentaje de pacientes que descontinuaron el tratamiento debido a este aumento de la bilirrubina total y conjugada fue de 2.7% y 2.3% respectivamente. Debe tomarse en cuenta que el 46.5% y el 59.0% de los pacientes presentaron niveles de bilirrubina elevados antes del estudio (70).

Otros

Las reacciones adversas presentadas en los estudios clínicos debidas probablemente a la dalfopristina y quinupristina, incluyendo los estudios no comparativos, tienen una incidencia <0.1%, las cuales incluyen: acidosis, reacción anafiláctica, apnea, arritmia, dolor de huesos, hemorragia cerebral, accidente cerebrovascular, desórdenes en la coagulación, convulsiones, disautonomía, encefalopatía, convulsiones del gran mal, hemólisis, anemia hemolítica, paro del corazón, hepatitis, hipoglicemia, hiponatremia, anemia hipoplástica, hipoventilación, hipovolemia, hipoxia, ictericia, oclusión de la arteria mesentérica, rigidez en el cuello, neuropatías, pancitopenia, paraplegia, efusión pericardial, pericarditis, síndrome de angustia respiratoria, shock, úlceras en la piel, taquicardia supraventricular, síncope, tembor, extrasístoles ventriculares y fibrilación ventricular. La hipotensión y la hemorragia gastrointestinal se reportaron en menos del 0.2% de los pacientes (70).

Sobredosis

Existen cuatro casos reportados de pacientes con dosis de hasta tres veces la recomendada (7.5 mg/kg), en los cuales no se presentaron efectos adversos debidos posiblemente a la sobredosis de la dalfopristina y quinupristina. Los signos de una sobredosis grave incluyen disnea, emesis, temblores y ataxia, tal y como se observa en los animales con dosis extremas (50 mg/kg) de dalfopristina y quinupristina. Los pacientes con sobredosis deben estar en observación y debe administrársele tratamiento de soporte. La dalfopristina y quinupristina no se remueve con diálisis peritoneal o por hemodiálisis (70).

4. Propiedades Farmacológicas

4.1 Propiedades Farmacodinámicas

La dalfopristina y quinupristina se encuentra en una proporción de 70 y 30 partes respectivamente. Estos dos componentes actúan sinérgicamente, por lo que la actividad microbiológica *in vitro* es mayor que aquella para los componentes individuales. Los metabolitos de la quinupristina y dalfopristina contribuyen también a la actividad antimicrobiana. El sinergismo *In vitro* de los metabolitos principales ha sido demostrada (70).

Este medicamento es bacteriostático contra *Enterococcus faecium* y bactericida contra estafilococos susceptibles a meticilina y resistentes a meticilina (70).

El lugar de acción de la dalfopristina y quinupristina es el ribosoma bacteriano. La dalfopristina ha demostrado inhibir la síntesis de proteínas en su fase temprana, mientras que la quinupristina inhibe la fase tardía de esta síntesis de proteínas (70).

Pruebas *In vitro* de dalfopristina y quinupristina con aztreonam, cefotaxima, ciprofloxacina y gentamicina contra *Enterobacteriaceae* y *Pseudomona aeruginosa* no ha mostrado antagonismo (70).

Pruebas *In vitro* de dalfopristina y quinupristina con drogas prototipo de las siguientes clases: aminoglucósidos (gentamicina), betalactamasas (cefepime, ampicilina y amoxicilina), glucopéptidos (vancomicina), quinolonas (ciprofloxacina), tetraciclinas (doxiciclina) y cloranfenicol, contra enterococos y estafilococos no mostraron antagonismo (70).

El mecanismo de acción difiere de otros agentes antibacteriales (como betalactamasas, aminoglucósidos, glucopéptidos, quinolonas, macrólidos, lincosamidas y tetraciclinas). No existe resistencia cruzada entre la dalfopristina y quinupristina y estos agentes en pruebas según el método de la concentración inhibitoria mínima (MIC) (70).

En estudios no comparativos, surge resistencia a la dalfopristina y quinupristina durante el tratamiento de *Enterococcus faecium* resistentes a la vancomicina (EFRV) (70).

La dalfopristina y quinupristina han mostrado actividad *in vitro* y en infecciones clínicas contra los siguientes microorganismos:

- Microorganismos aeróbicos gram positivos

Enterococcus faecium (resistentes a la vancomicina y resistencia multidrogas)

Staphylococcus aureus (susceptible a meticilina)

Streptococcus pyogenes (70).

La dalfopristina y quinupristina no es activa contra *Enterococcus faecalis*. Es muy importante la diferenciación de las especies de enterococcus para evitar confusión entre *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium* (70).

Los siguientes datos *in vitro* se encuentran disponibles, pero se desconoce su significancia clínica (70).

La combinación de quinupristina y dalfopristina muestra *in vitro* concentraciones mínimas inhibitorias de $\leq 1.0 \mu\text{g/mL}$ contra la mayor parte ($\geq 90\%$) de los siguientes microorganismos aislados; de cualquier manera, la seguridad y efectividad de este medicamento en el tratamiento de infecciones clínicas debidas a estos microorganismos no ha sido establecida en estudios clínicos adecuados y controlados (70).

- Microorganismos aeróbicos gram positivos

Corynebacterium jeikeium

Staphylococcus aureus (resistentes a meticilina)

Staphylococcus epidermidis (incluye filtrados resistentes a meticilina)

Streptococcus agalactiae (70).

PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD

Técnicas de dilución

Los métodos cuantitativos se utilizan para determinar la concentración mínima inhibitoria antimicrobiana. Esta MIC proporciona estimaciones de la susceptibilidad de microorganismos a compuestos antimicrobianos. La MIC debe determinarse a través de procedimientos estandarizados. Estos procedimientos se basan en un método de dilución¹ (caldo o agar) o por inoculación de concentraciones estandarizadas equivalentes, y concentraciones estandarizadas de quinupristina/dalfopristina en una proporción 30:70 del polvo con potencia conocida. Los valores de la MIC deben interpretarse de acuerdo a los siguientes criterios:

Para pruebas de susceptibilidad de <i>Enterococcus faecium</i> <i>Staphylococcus</i> spp., y <i>Streptococcus</i> spp. (Excluye <i>Streptococcus pneumoniae</i>) ^a .	
MIC (µg/mL)	Interpretación
≤ 1.0	Susceptible (S)
2.0	Intermedio (I)
>math>\geq 4.0</math>	Resistente (R)

^a Los valores interpretados para *Streptococcus* spp. Son aplicables únicamente para las pruebas de susceptibilidad de microdilución en caldo, utilizando caldo Mueller-Hinton cationizado con 2 a 5% de sangre de caballo.

(70).

Un resultado "susceptible" indica que es probable que el patógeno pueda ser inhibido si la concentración del compuesto antimicrobiano en sangre alcanza usualmente niveles viables (70).

Un resultado "intermedio", indica que puede ser equivoco; la prueba debe repetirse si el microorganismo no es totalmente susceptible a las drogas factibles. Esta categoría implica posible aplicación clínica en diferentes partes del cuerpo, donde se concentra fisiológicamente la droga o en situaciones en las que pueda utilizarse dosis elevadas de la droga. Proporciona una zona buffer que previene factores técnicos incontrolados que causan discrepancias en la interpretación (70).

Un resultado "resistente", indica que el patógeno no puede ser inhibido si el compuesto antibacteriano en la sangre alcanza las concentraciones usuales, por lo que debe utilizarse otra terapia (70).

Control de Calidad

Un proceso estandarizado de la prueba de susceptibilidad requiere el uso de organismos control de laboratorio para controlar los aspectos técnicos de los procedimientos (70).

El estándar de la quinupristina/dalfopristina en proporción 30:70 debe proporcionar los siguientes valores de MIC:

Microorganismo (ATCD ®)	MIC (µg/mL)
<i>Enterococcus faecalis</i> (29212)	2.0 a 8.0
<i>Staphylococcus aureus</i> (29213)	0.25 a 1.0

(70).

Técnicas de difusión

Los métodos cuantitativos requeridos para la medición de diámetros también proporcionan estimados reproducibles de la susceptibilidad de la bacteria a compuestos antimicrobianos. Uno de estos procedimientos estandarizados requiere el uso de inoculación de concentraciones estandarizadas. Este procedimiento utiliza discos de papel impregnados con 15 µg de quinupristina/dalfopristina en un porcentaje de 30:70 para examinar la susceptibilidad de los microorganismos a la quinupristina/dalfopristina. Los reportes de laboratorio que proporcionan los resultados de cada disco de la prueba de susceptibilidad estándar con 15 µg de quinupristina/dalfopristina se interpreta de acuerdo a los siguientes criterios:

Para el análisis de susceptibilidad de <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Staphylococcus</i> spp., y <i>Streptococcus</i> spp. (excluye <i>Streptococcus pneumoniae</i>) ^b	
Diámetro (mm)	Interpretación
≥ 19	Susceptible (S)
16 a 18	Intermedio (I)
≤ 15	Resistente (R)

b. El diámetro para *Streptococcus* spp. es aplicable únicamente a pruebas realizadas con agar Mueller-Hinton con suplemento de 5% de sangre de oveja incubado en 5% de CO₂ (70).

La interpretación debe realizarse como se manifiesta anteriormente para los resultados que utilizan técnicas de dilución. La interpretación involucra la correlación del diámetro obtenido en la prueba de disco con un MIC (concentración inhibitoria mínima) para quinupristina/dalfopristina (70).

Control de Calidad

Según las técnicas de dilución estandarizadas, los métodos de difusión requieren el uso de control de laboratorio de microorganismos, que se utilizan para controlar los aspectos técnicos de los procedimientos de laboratorio. Para la técnica de difusión, el disco de 15 ug de quinupristina/dalfopristina (en proporción 30:70) debe proporcionar el siguiente diámetro con el control de calidad descrito a continuación:

Microorganismo (ATCC®)	Rango de diámetro (mm)
<i>Staphylococcus aureus</i> (25923)	23 a 29

ATCC® es una marca registrada del American Type Culture Collection (70).

4.2 Propiedades Farmacocinéticas

La quinupristina y dalfopristina son los componentes activos que circulan en el plasma. Éstos se convierten en varios metabolitos activos: dos metabolitos conjugados para la quinupristina (uno con glutatión y otro con cisteína) y uno no conjugado para la dalfopristina (formado por hidrólisis de la droga) (70).

El perfil de farmacocinética para la quinupristina y dalfopristina junto con sus metabolitos se determinó a través de bioensayos con infusiones múltiples de 60 minutos de dalfopristina y quinupristina en dos grupos de pacientes adultos jóvenes sanos, voluntarios, de sexo masculino. Cada grupo recibió 7.5 mg/kg de dalfopristina y quinupristina por vía intravenosa cada 12 horas o cada 8 horas, haciendo un total de 9 ó 10 dosis respectivamente (70).

Los parámetros farmacocinéticos fueron proporcionales con las dosis cada 12 y cada 8 horas; aquellos con el régimen de 8 horas se muestran en la siguiente tabla:

Parámetros farmacocinéticos principales de quinupristina, dalfopristina y sus metabolitos (+/- SD ¹) (dosis: 7.5 mg/kg cada 8 horas; n=10)			
	C _{max} ² (µg/mL)	AUC ³ (µg/mL)	T _{1/2} ⁴ (hrs)
Quinupristina y metabolitos	3.20 ± 0.67	7.20 ± 1.24	3.07 ± 0.51
Dalfopristina y metabolitos	7.96 ± 1.30	10.57 ± 2.24	1.04 ± 0.20

¹ SD = Desviación estándar

² C_{max} = Concentración máxima de la droga en plasma

³ AUC = Área bajo la curva concentración-tiempo de la droga en plasma

⁴ t_{1/2} = Vida media (70).

El clearance de la quinupristina y dalfopristina intactas es similar (0.72 L/h/kg), y el estado constante del volumen de distribución para la quinupristina y dalfopristina es aproximadamente 0.85 y 0.70 horas respectivamente (70).

La unión de la dalfopristina y quinupristina con proteínas es moderada (70).

La penetración de la quinupristina y dalfopristina intactas al fluido de ampollas no inflamatorias corresponde alrededor de 19% y 11% del estimado en plasma respectivamente. La penetración de la quinupristina, dalfopristina y sus metabolitos al fluido de ampollas fue en total 40% aproximadamente, comparado al del plasma (70).

In vitro, la transformación de estas drogas a sus principales metabolitos ocurre a través de reacciones no enzimáticas y no son dependientes del citocromo P450 o de la actividad de la enzima glutatión transferasa (70).

La dalfopristina y quinupristina han mostrado ser un inhibidor de la actividad de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (*in vitro* inhibe 70% de la biotransformación de la ciclosporina A a 10 µg/mL de dalfopristina y quinupristina) (70).

La dalfopristina y quinupristina pueden interferir en el metabolismo de otras drogas asociadas con prolongación QTc. De cualquier manera, estudios electrofisiológicos confirman que no induce prolongación QTc (70).

La excreción fecal constituye la vía de eliminación principal para ambas drogas y sus metabolitos (75 a 77% de la dosis). La excreción urinaria es de aproximadamente 15% de la dosis de quinupristina y 19% de la de dalfopristina. Datos preclínicos en ratas han demostrado que aproximadamente el 80% de la dosis es excretada en la bilis y sugiere que en el hombre, la excreción biliar sea probablemente la ruta principal para la eliminación fecal (70).

Ancianos

La farmacocinética de la quinupristina y dalfopristina fue estudiada en población anciana (rango de 69 a 74 años). La farmacocinética de los productos de estas drogas no fue modificada esta población (70).

Sexo

La farmacocinética no se ve afectada o modificada según el sexo (70).

Insuficiencia Renal

En pacientes con clearance de creatinina 6 a 28 mL/min, el área bajo la curva de la quinupristina, dalfopristina y metabolitos, aumenta alrededor de 40% y 30% respectivamente (70).

En pacientes ambulatorios con diálisis peritoneal continua, el clearance de diálisis para la quinupristina, dalfopristina y metabolitos es insignificante. El área bajo la curva en plasma de estas drogas, incrementa alrededor de 20% y 30% respectivamente. El elevado peso molecular de la dalfopristina y quinupristina sugiere que es poco probable que pueda ser removida por hemodiálisis (70).

Insuficiencia hepática

La vida media de la quinupristina y dalfopristina no fue modificada en pacientes con disfunción hepática. De cualquier manera, el área bajo la curva de estos compuestos y sus metabolitos aumentó cerca de 180% y 50% respectivamente (70).

Obesidad (índice de masa corporal \geq 30)

En pacientes obesos, la concentración máxima y el área bajo la curva de la quinupristina aumentó alrededor de 30% y para la dalfopristina alrededor de 40% (70).

Pacientes pediátricos

La farmacocinética de este medicamento en pacientes menores de 16 años de edad no ha sido estudiada (70).

4.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogénesis, mutagénesis y daño en la fertilidad: No se han realizado estudios de carcinogenicidad en animales a largo plazo con el la dalfopristina y quinupristina. Se han realizado cinco análisis de toxicidad genética. Se ha analizado la dalfopristina y quinupristina en ensayos de mutación bacteriana invertida, ensayos de mutación del gen HGPRT de células ováricas de hamster chino, la síntesis de ADN en hepatocitos de rata, ensayos de aberración en el cromosoma de células ováricas de hamster chino y ensayos de micronúcleos en la médula ósea de ratones. Se asoció a la dalfopristina con la producción de aberración estructural cromosómica en los análisis de aberración realizados en las células de los ovarios de hamster chinos. La dalfopristina y quinupristina fueron negativos en los cuatro ensayos restantes de toxicidad genética. No hubo daño en la fertilidad o desarrollo perinatal / posnatal de ratas a dosis de hasta 12 a 18 mg/kg (aproximadamente 0.3 a 0.4 veces la dosis humana, basada en la superficie corporal) (70).

Estudios no comparativos

En estos estudios, los pacientes regularmente presentaron morbilidades múltiples y/o daños psicológicos, por lo que las terapias antibacterianas fallaban o bien eran intolerantes (70).

Enterococcus faecium resistente a la vancomicina: Se encuentran disponibles resultados de cuatro estudios comparativos con dalfopristina y quinupristina (7.5 mg/kg cada 8 horas) en el tratamiento de estos microorganismos resistentes a la vancomicina (n = 1222). Tres de estos estudios fueron prospectivos (70).

De los 1222 pacientes, al 27% no se les identificó el lugar específico de infección, pero presentaron crecimiento de EFRV en dos o más cultivos de sangre (70).

Se determinó que el 24.4% de pacientes podían ser evaluados, debido a que los estudios con EFRV son de naturaleza emergente y a la variabilidad en la recolección de los datos en estos pacientes con enfermedades severas. La eficacia global (definida como sucesos clínicos y erradicación del patógeno inicial) en los pacientes evaluables (n=298) fue de 52.3%. Los sitios más comunes de infección son intraabdominales, piel y estructuras y el tracto urinario. En estos subgrupos, los pacientes con documentación más completa fue de 46.3% (n=67), 66.7% (n=15) y 73.9% (n=23) respectivamente (70).

La reacción adversa más común relacionada con el uso de dalfopristina y quinupristina fueron las mialgias y artralgias. En los cuatro estudios causaron mortalidad en un rango de 49.5% a 54.0% (70).

Estudios Comparativos. Infecciones complicadas en piel y estructuras

Se realizaron dos estudios controlados y randomizados con la dalfopristina y quinupristina (7.5 mg/kg cada 12 horas por vía intravenosa en el tratamiento de infecciones complicadas de la piel y sus estructuras. En el primer estudio la droga de comparación fue la oxacilina (2 g c/6h IV) (JRV 304) y en segundo estudio fue cefazolina (1 g c/12h IV) (JRV 305); no obstante, en ambos estudios se podía sustituir la droga de comparación por vancomicina (1 g c/12h IV) si el patógeno causante de la infección era staphylococcus resistente a la meticilina o si el paciente era alérgico a las penicilinas, cefalosporinas o carbapenems. El estudio JRV 304 involucró a 450 pacientes (n= 229 con dalfopristina / quinupristina y n=221 como comparación) y el estudio JRV 305 involucró a 443 pacientes (221 con dalfopristina / quinupristina y 222 de comparación) (70).

En el primer estudio, se determinó que 105 (45.9%) y 106 pacientes (48.0%) para la dalfopristina / quinupristina y el grupo de comparación respectivamente, eran clínicamente evaluables. Para el segundo estudio, estos valores fueron de 113 (51.1%) y 120 (54.1%) para la dalfopristina / quinupristina y grupo de comparación respectivamente. Entre las razones por las que se determinó que estos pacientes no

eran clínicamente evaluables se encuentran las siguientes: diagnóstico incorrecto, infección reducida en pacientes con diabetes o con enfermedad vascular periférica cuando estas infecciones se atribuían a organismos aeróbicos gram negativos y organismos anaerobios, cuando en el cultivo no se obtuvo ningún espécimen, terapia insuficiente, ninguna prueba o valoración de la sanación, etc (70).

Para los pacientes clínicamente evaluables, en el estudio JRV 304 el rango de éxito fue de 49.5% en la dalfopristina / quinupristina y 51.9% en el grupo de comparación. En el estudio JRV 305, el rango de éxito fue de 66.4% y 64.2% para la dalfopristina / quinupristina y grupo de comparación respectivamente (70).

La siguiente tabla muestra el rango de éxito clínico (resultados combinados de dos estudios clínicos) en la población clínicamente evaluable. Debido al pequeño número de pacientes, no se lograron conclusiones estadísticas (70).

Tipo de Infección	Pacientes sanados y con mejoría	
	dalfopristina y quinupristina (n/N) (%)	Grupo comparación (n/N) (%)
Erisipelas (celulitis)	52/82 (63.4)	43/77 (55.8)
Infecciones post operatorias	14/38 (36.8)	24/42 (57.1)
Infecciones traumáticas subyacentes	33/55 (60.0)	33/55 (60.0)

SEGURIDAD

La discontinuación de la terapia debida a las reacciones adversas ocasionadas probablemente por la terapia se presentó en más de 4 ocasiones con la dalfopristina y quinupristina que en el grupo de comparación. Aproximadamente la mitad de la discontinuación de la terapia con dalfopristina y quinupristina fueron debidas a los efectos adversos venosos. Mantener fuera del alcance de los niños (70).

5. Datos Farmacéuticos

5.1 Incompatibilidades

La dalfopristina / quinupristina no debe diluirse con soluciones salinas, ya que no es compatible con cloruro de sodio (27).

Estabilidad de la dalfopristina / quinupristina administrado por Perfusión en Y a una concentración de 2 mg/ml

Aztreonam 20 mg/ml	glucosa 5 %
Ciprofloxacina 1mg/ml	glucosa 5 %
Fluconazol 2 mg/ml	Utilizado como solución no diluida.
Haloperidol 0,2 mg/ml	glucosa 5 %
Metoclopramida 5 mg/ml	glucosa 5 %
Clorhidrato de morfina 1 mg/ml	glucosa 5 %
Cloruro potásico 40mmol/l	glucosa 5 %

En el caso de que la dalfopristina / quinupristina se administre conjuntamente con otro medicamento, cada uno de ellos deberá darse por separado, de acuerdo con su dosis recomendada y vía de administración (27).

Cuando se realiza una perfusión intermitente de dalfopristina / quinupristina y otros medicamentos a través de una vía intravenosa común, ésta debe lavarse, antes y después de la administración de dalfopristina / quinupristina, con glucosa al 5% (27).

5.2 Precauciones especiales de conservación

Antes de la reconstitución, los viales intactos deben almacenarse a temperaturas de 2° a 8°C (36 a 46 °F) (70).

Soluciones reconstituidas y soluciones para infusión: Debido a que la dalfopristina y quinupristina no contienen preservantes antibacterianos, debe reconstituirse bajo estrictas condiciones asépticas (como lo es la cámara de flujo laminar). Las soluciones reconstituidas deben ser diluidas dentro de los primeros 30 minutos. Los viales son de

dosis únicas. El tiempo de almacenamiento para las soluciones diluidas debe ser lo más corto posible antes de la infusión; el tiempo establecido es de 5 horas a temperatura ambiente y 54 horas si se almacena bajo refrigeración 2° a 8°C (36 to 46°F). La solución no debe congelarse (70).

5.3 Naturaleza y contenido del envase

La dalfopristina y quinupristina se distribuye como una preparación estéril liofilizada, libre de pirógenos, en vial de una dosis de 10 mL. El vial es de vidrio tipo 1, con tapón de hule gris, con sello de aluminio y tapón de color azul oscuro (70).

Los estuches contienen un vial monodosis estéril con 500 mg (27).

Vial de 600 mg: Viales monodosis de 10 ml (vidrio tipo I) con un tapón de elastómero gris y una cápsula de aluminio con un dispositivo de apertura de color rojo (27).

Los estuches contienen un vial monodosis estéril con 600 mg (27).

5.4 Instrucciones de uso / manipulación

Debe reconstituirse bajo condiciones estrictas de asepsia, ya que no contiene conservantes antimicrobianos (27).

Reconstituir el vial monodosis de 500 mg o de 600 mg por adición lenta de 5 ó 6 mL respectivamente de solución de glucosa al 5% o de agua estéril para inyección (27).

Mover suavemente el vial con movimientos rotatorios, sin agitar, para asegurar la dilución de su contenido limitando al mismo tiempo la formación de espuma. Esto puede suponer al menos 2 minutos (27).

Dejar reposar la solución durante al menos dos minutos hasta que haya desaparecido la espuma. La solución resultante debe ser clara. Como para otros medicamentos de administración parenteral, se debe inspeccionar visualmente si aparecen partículas, antes de la dilución y administración y debe rechazarse cualquier solución que contenga precipitados. Los viales reconstituidos de esta forma proporcionarán una solución de 100 mg/mL. La cantidad de solución que debe extraerse debe ajustarse al

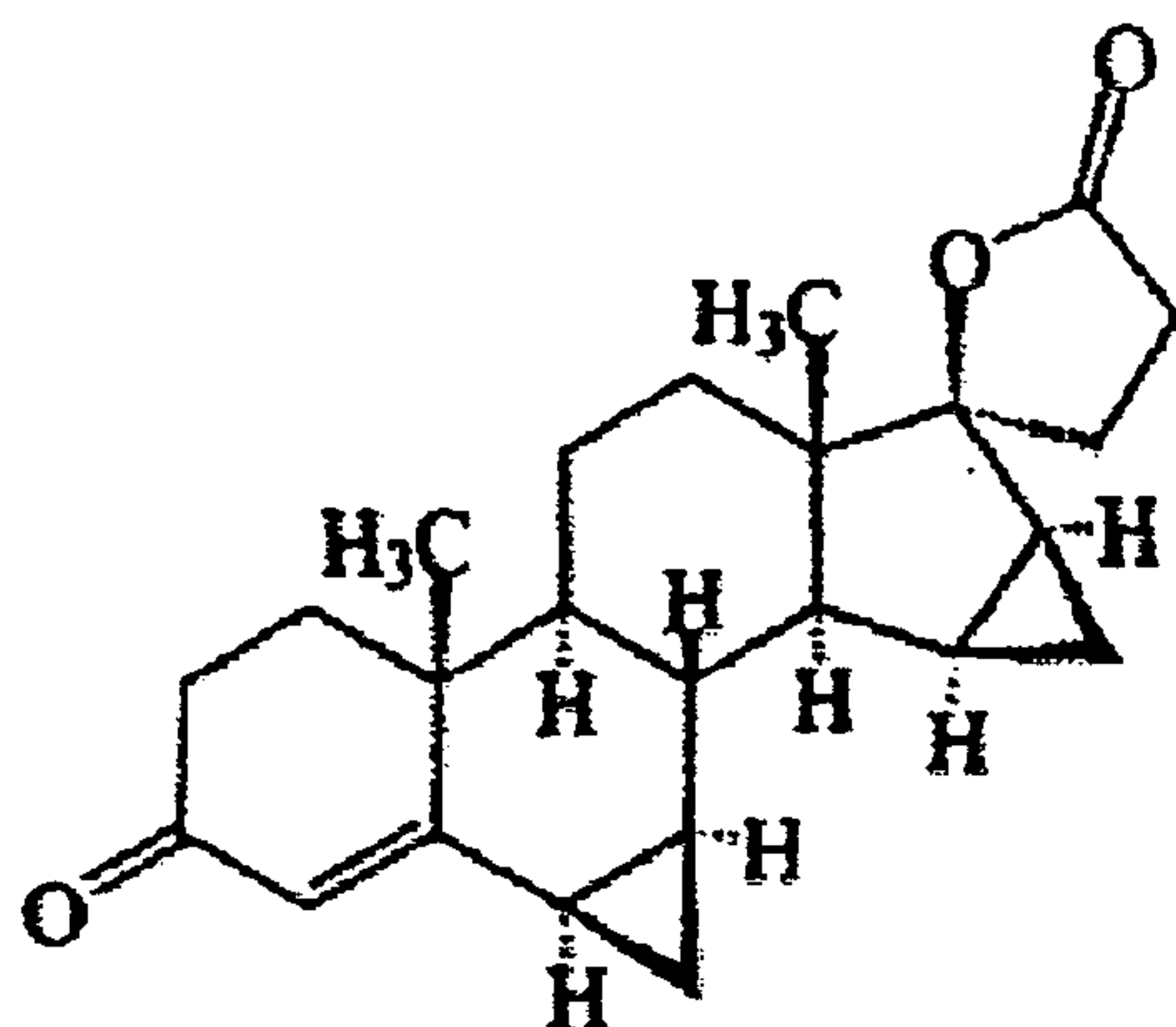
peso del paciente para obtener una dosis de 7.5 mg/kg. El contenido del vial reconstituido debe ser diluido de nuevo, en los 30 minutos siguientes (27).

Para administración intravenosa central, la solución de dalfopristina / quinupristina debe añadirse a 100 mL de solución de glucosa al 5%. Para administración venosa periférica, la solución debe añadirse a 250 mL de solución de glucosa al 5% (27).

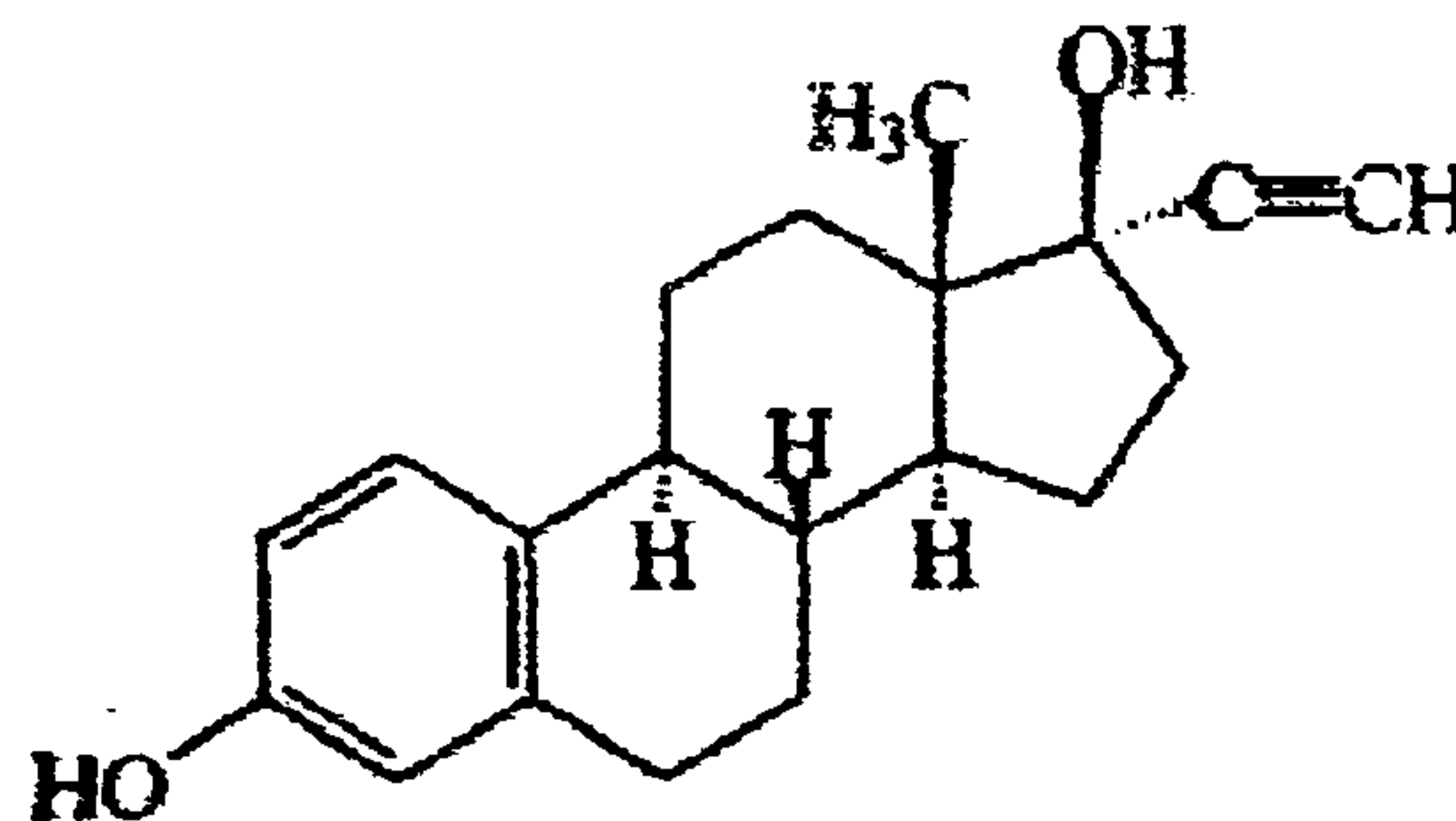
La dosis deseada debe administrarse en perfusión intravenosa durante 60 minutos (27).

- c. Texto de la Ficha Técnica común a todas las especialidades farmacéuticas que contienen:

DROSPIRENONA Y ETINILESTRADIOL



Drospirenone



Ethinyl estradiol

(66).

1. Marcas / Titular de las especialidades

Yasmin / Berlex Laboratorios (66).

2. Forma Farmacéutica

Los comprimidos recubiertos amarillos contienen 3 mg de drospirenona (filas 1-3 del envase blister) y 30 microgramos de etinilestradiol. Los comprimidos son redondos, de caras convexas y color amarillo, marcados por un lado con las letras "DO" incluidas en un hexágono regular (25).

Los comprimidos recubiertos blancos de la fila 4 del envase blister no contienen principios activos. Los comprimidos de placebo son redondos, de caras convexas y color blanco, marcados por un lado con las letras "DP" en un hexágono regular (25).

3. Datos Clínicos

3.1 Indicaciones Terapéuticas

Anticoncepción oral (25).

3.2 Posología y forma de administración

Los comprimidos deben tomarse todos los días aproximadamente a la misma hora, con un poco de líquido si es necesario y en el orden que se indica en el envase blister. La toma de los comprimidos es continua. Se tomará un comprimido diario durante 28 días consecutivos. Se empezará un nuevo envase el día siguiente al de la toma del último comprimido del envase anterior. La hemorragia por deprivación comenzará dos o tres días después de empezar a tomar los comprimidos de placebo (última fila), y es posible que no haya terminado antes de empezar el siguiente envase (25).

Si no se ha tomado ningún anticonceptivo hormonal previamente (en el mes anterior), los comprimidos se empezarán a tomar el día 1 del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de la hemorragia menstrual) (25).

Para sustituir a otro anticonceptivo oral combinado (AOC), debe empezarse a tomar drospirenona y etinilestradiol el día siguiente a la finalización de la semana de descanso (caso de estar tomando anticoncepción de 21 días) o el día siguiente de finalizada la toma de los comprimidos de placebo (25).

Para sustituir a un método basado exclusivamente en gestágenos (minipíldora, inyección, implante), la mujer puede sustituir la minipíldora por drospirenona y etinilestradiol cualquier día (si se trata de un implante, el mismo día de su retirada; si se trata de un inyectable, el día que corresponda la siguiente inyección) (25).

Tras un aborto en el primer trimestre, la mujer puede empezar a tomar drospirenona y etinilestradiol inmediatamente. En tal caso, no es necesario que tome medidas anticonceptivas adicionales (25).

Tras el parto o un aborto en el segundo trimestre, se recomienda que la mujer empiece a tomar drospirenona y etinilestradiol tras 21- 28 días del parto o del aborto en el

segundo trimestre. Si lo hace más tarde, se debe aconsejar que utilice un método de barrera adicionalmente durante los 7 primeros días. No obstante, si la relación sexual ya ha tenido lugar, hay que descartar que se haya producido un embarazo antes del inicio real del uso de AOC, o bien la mujer debe esperar a tener su primer período menstrual (25).

Si se olvida la toma de algún comprimido, los de la última fila del blister son comprimidos de placebo y, por tanto, su olvido no tiene consecuencias. Sin embargo, deben desecharse para evitar prolongar involuntariamente la fase de placebo. Los siguientes consejos se refieren sólo al olvido de comprimidos activos (filas 1-3 del blister):

La protección anticonceptiva no disminuye si la toma de un comprimido se retrasa **menos de 12 horas**. En tal caso, la mujer debe tomar el comprimido en cuanto se acuerde de ello y seguir tomando los siguientes comprimidos a la hora habitual (25).

Si la toma de un comprimido se retrasa **más de 12 horas**, la protección anticonceptiva puede verse reducida. La conducta a seguir en caso de olvido se rige por dos normas básicas:

Nunca se debe suspender la toma de comprimidos más de 7 días.

Es necesario tomar los comprimidos de forma ininterrumpida durante 7 días para conseguir una supresión adecuada del eje hipotálamo-hipófisis-ovario (25).

En consecuencia, y siguiendo las indicaciones anteriores, en la práctica diaria puede aconsejarse lo siguiente:

Semana 1

La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, aunque ello le obligue a tomar dos comprimidos a la vez. A partir de ahí seguirá tomando los comprimidos a su hora habitual. Además, durante los 7 días siguientes debe utilizar un método de barrera, como un preservativo. Si ha mantenido relaciones sexuales en los 7 días previos, debe considerar la posibilidad de haber quedado

embarazada. Cuantos más comprimidos haya olvidado y cuanto más cerca esté de tomar los comprimidos de la fase de placebo, mayor es el riesgo de embarazo (25).

Semana 2

La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, aunque ello le obligue a tomar dos comprimidos a la vez. A partir de ahí seguirá tomando los comprimidos a su hora habitual. Si en los 7 días anteriores al del comprimido olvidado ha tomado los comprimidos correctamente, no necesitará adoptar precauciones anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si ha olvidado tomar más de 1 comprimido, debe aconsejarse la adopción de precauciones adicionales durante 7 días (25).

Semana 3

El riesgo de reducción de la eficacia es inminente debido a la proximidad de la semana en que empieza la toma de los comprimidos de placebo. No obstante, ajustando el programa de toma de comprimidos aún se puede impedir que disminuya la protección anticonceptiva. Por tanto, si sigue una de las dos opciones siguientes, no necesitará adoptar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que en los 7 días anteriores al primer olvido haya tomado todos los comprimidos correctamente. Si no es así, debe seguir la primera de las dos opciones que se indican a continuación y ha de adoptar precauciones anticonceptivas adicionales en los 7 días siguientes (25).

La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, aunque ello le obligue a tomar dos comprimidos a la vez. A partir de ahí seguirá tomando los comprimidos a su hora habitual hasta acabar los comprimidos activos. Los 7 comprimidos de la última fila (comprimidos de placebo) deben ser desechados. Debe empezar el siguiente envase blister directamente. Es improbable que tenga una hemorragia por privación hasta que termine los comprimidos activos del segundo envase, pero puede presentar manchado o hemorragias por disrupción aun tomando los comprimidos a diario (25).

También se puede aconsejar que deje de tomar los comprimidos activos del envase blister actual. Debe tomar los comprimidos de la última fila (comprimidos de placebo)

durante 7 días, incluyendo los días que olvidó tomar los comprimidos y seguir posteriormente con el siguiente envase blister (25).

Cuando la mujer, en caso de haber olvidado la toma de comprimidos, no presenta hemorragia por deprivación durante la fase de toma de comprimidos de placebo, hay que considerar la posibilidad de que haya quedado embarazada (25).

En caso de vómitos o diarrea intensa en las 3-4 horas siguientes a la toma del comprimido, puede que la absorción no sea completa. En tales casos se debe tomar un nuevo comprimido lo antes posible. Si han transcurrido más de 12 horas, seguir los mismos consejos que para el caso en que se olvida la toma de comprimidos. Si la mujer no desea cambiar su pauta normal de toma de comprimidos, tomará el/los comprimido/s extra de otro envase blister (25).

Para retrasar una hemorragia por deprivación, la mujer debe continuar con otro envase blister sin tomar los comprimidos de placebo del envase actual. La extensión de la toma puede mantenerse tanto tiempo como desee hasta acabar los comprimidos activos del segundo envase. Durante ese período, la mujer puede experimentar hemorragia por disrupción o manchado. A continuación se toman los comprimidos de placebo y se reanuda la toma regular de drospirenona y etinilestradiol (25).

Para cambiar el período a otro día de la semana al que la mujer esté acostumbrada conforme a su ciclo actual, se puede aconsejar que acorte la fase de toma de comprimidos de placebo tantos días como desee. Cuanto más corto sea el intervalo, mayor es el riesgo de que no aparezca una hemorragia por deprivación y de que experimente una hemorragia por disrupción o manchado durante la toma del siguiente envase (como ocurre cuando se retrasa un período) (25).

3.3 Contraindicaciones

No se deben utilizar anticonceptivos orales combinados (AOC) en presencia de cualquiera de las situaciones que se detallan a continuación. Si alguna de ellas aparece por primera vez mientras se emplean AOC, la administración del preparado debe ser suspendida inmediatamente (25).

- Presencia o antecedentes de trombosis venosa (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).
- Presencia o antecedentes de trombosis arterial (p. ej., accidente cerebrovascular, infarto de miocardio) o afecciones prodrómicas (p. ej., angina de pecho y accidente isquémico transitorio).
- Presencia de uno o más factores de riesgo graves o múltiples de trombosis arterial: diabetes mellitus con síntomas vasculares, hipertensión grave, dislipoproteinemia grave.
- Predisposición hereditaria o adquirida para padecer trombosis venosas o arteriales, tales como resistencia a la proteína C activada, déficit de antitrombina III, déficit de proteína C, déficit de proteína S, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulantes del lupus).
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave, siempre que los valores de las pruebas de función hepática no se hayan normalizado.
- Insuficiencia renal grave o fracaso renal agudo.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Certeza o sospecha de afecciones malignas de los órganos genitales o de las mamas, si son dependientes de la acción de los esteroides sexuales.
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.
- Historia de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Hipersensibilidad a cualquiera de los principios activos o de los excipientes de los comprimidos recubiertos de drospirenona y etinilestradiol (25).

3.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Si está presente alguna de las situaciones o de los factores de riesgo que se mencionan seguidamente, y antes de que se tome la decisión de utilizar un AOC, hay que sopesar los beneficios derivados de la toma de un AOC con los posibles riesgos para cada mujer y de forma individualizada. En caso de agravamiento, exacerbación o primera aparición de cualquiera de estas situaciones o factores de riesgo, la mujer debe ponerse en contacto con su médico, quien decidirá si debe interrumpirse su empleo (25).

- Trastornos vasculares

En varios estudios epidemiológicos se ha encontrado que la incidencia de TEV en usuarias de anticonceptivos orales con bajas dosis de estrógenos (<50 µg de etinilestradiol) es aproximadamente de 20 a 40 casos por 100.000 mujeres-años, pero esta estimación del riesgo varía en función del progestágeno. En comparación, esta incidencia en no usuarias es de 5 a 10 casos por 100.000 mujeres-años (25).

El uso de cualquier anticonceptivo oral combinado lleva asociado un incremento del riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) comparado con la no utilización. El aumento del riesgo de TEV es mayor durante el primer año en que una mujer utiliza un anticonceptivo oral combinado por primera vez. Este incremento del riesgo es menor que el riesgo de TEV asociado con el embarazo, que se estima en 60 casos por 100.000 embarazos. El TEV tiene un desenlace mortal en el 1-2% de los casos (25).

No se conoce aún cómo influye la drospirenona y etinilestradiol sobre el riesgo de TEV en comparación con otros anticonceptivos orales (25).

En varios estudios epidemiológicos se ha asociado la utilización de anticonceptivos orales combinados con un aumento del riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio) (25).

De forma extremadamente rara, se han comunicado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, p. ej., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas, en usuarias de píldoras anticonceptivas. No existe consenso sobre si la aparición de estos episodios se asocia al empleo de anticonceptivos hormonales (25).

Los síntomas de trombosis venosa o arterial pueden ser: dolor y/o inflamación inusual y unilateral en extremidades inferiores; dolor torácico intenso repentino, independientemente de que se irradie o no al brazo izquierdo; crisis de disnea de aparición repentina, episodios de tos de inicio repentino, cualquier cefalea no habitual, intensa y prolongada; pérdida repentina de visión, parcial o completa; diplopía, habla confusa o afasia, vértigo, colapso con convulsiones focales o sin

ellas, debilidad o entumecimiento intenso que afecta de forma repentina a un lado o una parte del organismo, trastornos motores, abdomen "agudo" (25).

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AOC aumenta con: la edad; antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o progenitor a edad relativamente temprana). Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser remitida a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AOC; inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica en las piernas o un traumatismo grave. En estas circunstancias es aconsejable suspender el uso de la píldora (en caso de cirugía programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe considerar tratamiento antitrombótico si no se ha suspendido de antemano el uso de la píldora. La obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²); no hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa (25).

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales en las usuarias de AOC aumenta con: la edad, tabaquismo (se debe advertir encarecidamente a las mujeres mayores de 35 años que no fumen si desean tomar un AOC), dislipoproteinemia, hipertensión, enfermedad valvular cardíaca, fibrilación auricular (25).

La presencia de un factor de riesgo grave o de varios factores de riesgo de enfermedad venosa o arterial también puede constituir una contraindicación. Hay que tener en cuenta la posibilidad de utilizar un tratamiento anticoagulante. Debe aconsejarse específicamente a las usuarias de AOC que se pongan en contacto con su médico en caso de que observen posibles síntomas de trombosis. Si se sospecha o confirma una trombosis, se debe interrumpir el uso del AOC. Se instaurará un método de anticoncepción alternativo debido a la teratogenicidad del tratamiento anticoagulante (25).

Otras situaciones médicas que se han asociado a episodios vasculares adversos incluyen diabetes mellitus; lupus eritematoso sistémico; síndrome hemolítico-

urémico; y enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) (25).

Un aumento de la frecuencia o de la intensidad de las migrañas durante el uso de AOC (que puede ser el pródromo de un accidente cerebrovascular) puede motivar la suspensión inmediata de los AOC (25).

- Tumores

En algunos estudios epidemiológicos se ha comunicado un aumento del riesgo de cáncer cervical en usuarias que han estado tomando AOC durante largos periodos de tiempo, sin embargo, hay controversia sobre el hecho de hasta qué punto este hallazgo puede ser atribuido a los efectos de confusión derivados de la conducta sexual o a otros factores, como el virus del papiloma humano (VPH) (25).

En un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos se observó que existe un ligero aumento del riesgo relativo ($RR = 1,24$) de diagnosticar cáncer de mama en mujeres que están tomando AOC. Este aumento del riesgo desaparece gradualmente en los 10 años siguientes a la suspensión de los AOC. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el aumento de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias, que toman AOC en el momento actual o que los han tomado recientemente, es pequeño en relación con el riesgo total de cáncer de mama. Estos estudios no aportan evidencias sobre las causas. El patrón observado de aumento del riesgo puede deberse a que el diagnóstico de cáncer de mama es más precoz en usuarias de AOC, a los efectos biológicos de los AOC o a una combinación de ambos factores. Los cánceres de mama diagnosticados en mujeres que han utilizado un AOC en alguna ocasión suelen estar menos avanzados desde el punto de vista clínico que los diagnosticados en quienes nunca los han tomado (25).

En raros casos, se han comunicado tumores hepáticos benignos, y aún más raramente malignos, en usuarias de AOC. En casos aislados, estos tumores han dado lugar a hemorragias intraabdominales con riesgo vital. Debe considerarse la posibilidad de que exista un tumor hepático en el diagnóstico diferencial de mujeres que toman AOC y que presentan dolor intenso en abdomen superior, aumento de tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal (25).

- Otras situaciones

Se debe comprobar el potasio sérico durante el primer ciclo de tratamiento en mujeres que toman drospirenona-etinilestradiol y medicamentos concomitantes que pueden aumentar el potasio sérico, tales como inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor de angiotensina II, antagonistas de la aldosterona, diuréticos ahorradores de potasio o AINES utilizados durante períodos prolongados (25).

La capacidad de eliminación de potasio puede estar limitada en pacientes con insuficiencia renal. La ingesta de drospirenona no mostró un efecto significativo sobre la concentración sérica de potasio en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Sin embargo, debe monitorizarse la concentración sérica de potasio (posible hiperkalemia) en aquellos pacientes que adicionalmente, y de forma concomitante, estén en tratamiento con fármacos ahorradores de potasio (25).

Las mujeres con hipertrigliceridemia o con antecedentes familiares de dicho trastorno pueden tener mayor riesgo de pancreatitis cuando usan AOC (25).

Aunque se ha comunicado la aparición de pequeños aumentos de la tensión arterial en mujeres que toman AOC, son raros los casos con relevancia clínica. La suspensión inmediata del uso de AOC sólo está justificada en estos raros casos. No se ha establecido la existencia de una relación entre el uso de AOC y la hipertensión clínica. Si durante el uso de un AOC, en caso de hipertensión preexistente, se registran valores constantemente elevados de la tensión arterial o un aumento significativo de ésta que no responden adecuadamente al tratamiento antihipertensivo, debe retirarse el AOC. Cuando se considere apropiado, puede reanudarse la toma del AOC si debido al tratamiento antihipertensivo se alcanzan valores normales de tensión arterial (25).

Aunque no se ha demostrado de forma concluyente que exista una asociación, se ha informado de que las siguientes afecciones se producen o empeoran con el embarazo y con el uso de AOC: ictericia y/o prurito relacionados con colestasis; cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome hemolítico-urémico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de la audición relacionada con otosclerosis (25).

Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden obligar a suspender el uso de AOC hasta que los marcadores de función hepática recuperen valores normales. La recurrencia de una ictericia colestásica y/o de un prurito relacionado con colestasis que se hubieran presentado previamente durante el embarazo o durante un uso anterior de esteroides sexuales obliga a suspender los AOC (25).

Aunque los AOC pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y sobre la tolerancia a la glucosa, no existen evidencias que hagan necesario alterar el régimen terapéutico en diabéticas que tomen AOC. No obstante, las mujeres diabéticas deben ser observadas cuidadosamente, en especial durante la etapa inicial del uso de AOC (25).

Durante la utilización de AOC, se han registrado empeoramiento de la depresión endógena, de la epilepsia, de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa (25).

Puede producirse cloasma ocasionalmente, sobre todo en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a los rayos ultravioleta mientras tomen AOC (25).

Esta especialidad contiene lactosa. Aunque probablemente la cantidad presente en el preparado no sea suficiente para desencadenar los síntomas de intolerancia, en caso de que aparezcan diarreas, debe consultar a su médico (25).

- Exploración y consulta médicas

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con drospirenona y etinilestradiol, es necesario obtener una historia médica completa (incluidos los antecedentes familiares) y descartar un posible embarazo. Se debe medir la tensión arterial y realizar una exploración física, dirigida a descartar las contraindicaciones y observar las precauciones. También hay que dar instrucciones a la mujer para que lea cuidadosamente el prospecto y siga las instrucciones que en él se dan. La frecuencia y la naturaleza de los estudios debe basarse en las directrices clínicas establecidas y se adaptarán a cada mujer en concreto (25).

Se debe advertir a las mujeres de que los anticonceptivos orales no protegen contra las infecciones por VIH (SIDA) ni contra otras enfermedades de transmisión sexual (25).

- Disminución de la eficacia

La eficacia de los AOC puede disminuir si la mujer olvida tomar los comprimidos activos, en caso de vómitos, diarrea intensa o empleo de medicación concomitante (25).

- Reducción del control de los ciclos

Todos los AOC pueden dar lugar a hemorragias irregulares (manchado o hemorragia por interrupción), especialmente durante los primeros meses de uso. Por lo que la evaluación de cualquier hemorragia irregular sólo será significativa tras un intervalo de adaptación de unos tres ciclos (25).

Si las irregularidades hemorrágicas persisten o se producen tras ciclos que previamente eran regulares, habrá que tener en cuenta posibles causas no hormonales y está indicado tomar las medidas diagnósticas adecuadas para excluir procesos malignos o embarazos. Entre ellas se encontraría el legrado (25).

Es posible que en algunas mujeres no se produzca hemorragia por privación durante la semana de toma de los comprimidos de placebo. Si ha tomado el AOC siguiendo las instrucciones, es improbable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si no ha tomado el AOC siguiendo estas instrucciones antes de la primera falta o si se produce una segunda falta hay que descartar un embarazo antes de seguir tomando el AOC (25).

3.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las interacciones farmacológicas que dan lugar a un aumento del aclaramiento de las hormonas sexuales pueden producir hemorragia por interrupción y fallo de la anticoncepción oral. Esto ha quedado establecido con hidantoínas, barbitúricos, primidona, carbamazepina y rifampicina. También existe sospecha de que esto ocurra con: oxcarbazepina, topiramato, felbamato, ritonavir, griseofulvina y el compuesto

fitoterapéutico Hierba de San Juan (*Hypericum Perforatum*). Parece que el mecanismo de esta interacción se basa en las propiedades de inducción enzimática de estos fármacos. Habitualmente no se observa una inducción enzimática máxima durante 2-3 semanas, pero puede mantenerse al menos hasta 4 semanas después de la suspensión del tratamiento farmacológico (25).

También se han comunicado fallos de los anticonceptivos con antibióticos como ampicilinas y tetraciclinas. No se ha dilucidado el mecanismo de este efecto (25).

Las mujeres tratadas durante períodos cortos (hasta de una semana) con cualquiera de los fármacos incluidos en los grupos descritos anteriormente, deben usar temporalmente un método de barrera además del AOC, es decir, durante el tiempo de administración concomitante de los fármacos y en los 7 días siguientes a la suspensión (25).

Las mujeres tratadas con rifampicina deben utilizar un método de barrera además del AOC mientras dure la administración del antibiótico y en los 28 días siguientes a su suspensión. Si la administración concomitante de un fármaco dura más que los comprimidos del envase blister de AOC, deben desecharse los comprimidos de placebo e iniciar directamente el siguiente envase de AOC (25).

En mujeres sometidas a tratamiento crónico con fármacos inductores enzimáticos, los expertos recomiendan aumentar las dosis de esteroides anticonceptivos. Si no se desea utilizar una dosis elevada de anticonceptivo o parece insatisfactorio o poco fiable (p. ej., en caso de hemorragia irregular), se debe aconsejar otro método no hormonal de anticoncepción (25).

Los principales metabolitos de la drospirenona en plasma humano se generan sin la participación del sistema del citocromo P450. Es improbable que los inhibidores de este sistema enzimático influyan sobre el metabolismo de la drospirenona (25).

Basándose en estudios de inhibición *in vitro* y en un estudio de interacción *in vivo* realizados en voluntarias que empleaban omeprazol como sustrato marcador, la drospirenona muestra escasa propensión a interactuar con el metabolismo de otros fármacos (25).

Las mujeres que usan drospirenona-etinilestradiol y medicación concomitante que pueda aumentar el potasio sérico –como inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor de la angiotensina II, diuréticos ahorradores de potasio o AINES utilizados para tratamientos de larga duración– deben realizar controles del potasio sérico durante el primer ciclo de tratamiento (25).

- Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede afectar a los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como los parámetros bioquímicos de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal; los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), p. ej. la globulina transportadora de corticosteroides y las fracciones de lípidos/lipoproteínas; los parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Por lo general, los cambios permanecen dentro de los límites normales. La drospirenona produce un aumento de la actividad de la renina plasmática y de la aldosterona plasmática inducido por su leve actividad antimineralocorticoide (25).

3.6 Embarazo y lactancia

Está contraindicado durante el embarazo (25).

Si se produjera un embarazo durante el tratamiento, debe suspenderse su administración inmediatamente. Sin embargo, estudios epidemiológicos extensos no han revelado ni un aumento del riesgo de defectos congénitos en niños nacidos de madres usuarias de AOC antes del embarazo, ni un efecto teratogénico cuando los AOC fueron tomados de forma inadvertida durante un embarazo. Este tipo de estudio no ha sido realizado con drospirenona y etinilestradiol (25).

Se han observado efectos adversos en estudios experimentales con animales durante el embarazo y la lactancia. En función de estos datos, no se puede descartar un efecto negativo secundario a la acción hormonal de los principios activos. Sin embargo, la experiencia general con AOC durante el embarazo no proporciona evidencias de dicho efecto negativo en humanos (25).

Los datos disponibles acerca del uso de drospirenona y etinilestradiol durante el embarazo son demasiado limitados para extraer conclusiones relativas a sus efectos negativos sobre el embarazo o sobre la salud del feto o del recién nacido. Hasta el momento no se dispone de datos epidemiológicos relevantes (25).

La lactancia puede resultar afectada por los AOC, dado que éstos pueden reducir la cantidad de leche y alterar su composición. Por consiguiente, en general no se debe recomendar el empleo de AOC hasta que la madre haya cesado completamente la lactancia de su hijo. Durante el uso de AOC se pueden eliminar por la leche pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o de sus metabolitos. Estas cantidades pueden afectar al lactante (25).

3.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir ni para utilizar maquinaria (25).

3.8 Reacciones adversas

Se han registrado las siguientes reacciones adversas durante el uso de drospirenona y etinilestradiol:

Sistema orgánico	Frecuencia de las reacciones adversas		
	Frecuentes ≥ 1/100	Infrecuentes < 1/100, ≥ 1/1000	Raras < 1/1000
Sistema inmune			Asma
Sistema endocrino	Trastornos menstruales, hemorragia intermenstrual, dolor mamario		Secreción mamaria
Sistema nervioso	cefalea, humor depresivo	Cambios en la libido	
Sistema auditivo			Hipoacusia
Sistema vascular	Migraña	Hipertensión, hipotensión	Tromboembolismo
Sistema gastrointestinal	Nauseas	Vómitos	
Piel y tejido subcutáneo		Acné, eczema, prurito	
Sistema reproductor y mamas	Leucorrea, moniliasis vaginal,	Vaginitis	
General		Retención de líquidos, cambios en el peso corporal.	

Se han registrado los siguientes efectos adversos graves en mujeres usuarias de AOC:

- Tromboembolismo venoso
- Tromboembolismo arterial
- Hipertensión
- Tumores hepáticos
- Aparición o deterioro de cuadros en los que la asociación con un AOC no resulta concluyente: Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, epilepsia, migraña, endometriosis, mioma uterino, porfiria, lupus eritematoso sistémico, herpes

gestacional, corea de Sydenham, síndrome hemolítico urémico; ictericia colestática

- Cloasma (25).

La frecuencia del diagnóstico de cáncer de mama entre usuarias de AOC está aumentada de forma muy ligera. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, este aumento es pequeño con relación al riesgo global de cáncer de mama. Se desconoce la causalidad relacionada con el uso de AOC (25).

Hasta la fecha no ha habido ningún caso de sobredosis con drospirenona y etinilestradiol. Según la experiencia general con anticonceptivos orales combinados, los síntomas que posiblemente pueden producirse en este caso son: náuseas, vómitos y, en chicas jóvenes, hemorragia vaginal leve. No existe antídoto y el tratamiento debe ser sintomático (67).

4. Propiedades Farmacológicas

4.1 Propiedades Farmacodinámicas

El efecto anticonceptivo de drospirenona y etinilestradiol está relacionado con la interacción de diversos factores, siendo los más importantes la inhibición de la ovulación y los cambios en el endometrio (25).

Este anticonceptivo oral combinado está compuesto por etinilestradiol y el gestágeno drospirenona. En dosis terapéuticas, la drospirenona posee también propiedades antiandrogénicas y antiminerlocorticoides leves. Carece de cualquier tipo de actividad estrogénica, glucocorticoide o antiglucocorticoide. Esto otorga a la drospirenona un perfil farmacológico muy parecido al de la progesterona natural (25).

Datos procedentes de estudios clínicos indican que las leves propiedades antiminerlocorticoides de drospirenona y etinilestradiol producen un efecto antiminerlocorticoide ligero (25).

Con la utilización de AOC con dosis mayores (50 microgramos de etinilestradiol) disminuye el riesgo de cáncer de ovario y de endometrio. No se ha confirmado si esto también es aplicable a AOC con dosis menores (25).

4.2 Propiedades Farmacocinéticas

- **DROSPIRENONA**

Absorción

Tras la administración repetida, la drospirenona se absorbe de forma rápida y completa. Con una sola administración se alcanzan niveles séricos máximos de unos 35 ng/ml, 1 a 2 horas después de la ingestión. Tras la administración repetida durante un ciclo de tratamiento, se alcanza una concentración en fase de equilibrio de 60 ng/ml al cabo de 7 a 14 días (67).

La biodisponibilidad absoluta de la drospirenona es del 76 % al 85 %. La ingestión concomitante de alimentos no afecta a la biodisponibilidad (67).

Distribución

Tras su administración por vía oral, los niveles de drospirenona en suero disminuyen en dos fases que se caracterizan por semividas de $1,6 \pm 0,7$ h y $27,0 \pm 7,5$ h, respectivamente. La drospirenona se une a la albúmina sérica y no se une a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) ni a la globulina fijadora de corticoides (CBG). Sólo del 3 % al 5 % de las concentraciones totales del fármaco en suero están presentes en forma de esteroide libre. El aumento de la SHBG inducido por el etinilestradiol no afecta a la unión de la drospirenona a las proteínas del suero. El volumen de distribución medio aparente de la drospirenona es de $3,7 \pm 1,2$ l/kg (67).

Metabolismo

La drospirenona se metaboliza ampliamente tras su administración por vía oral. En plasma, los principales metabolitos son la forma ácida de la drospirenona, que se genera por la apertura del anillo lactona, y el 4,5-dihidro-drospirenona-3-sulfato; los dos se forman sin la intervención del sistema P450. Una pequeña parte de la drospirenona es metabolizada por el citocromo P450 3A4, según datos in vitro (25).

Eliminación

La tasa de aclaramiento metabólico de la drospirenona en suero es de $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. La drospirenona se elimina sólo en cantidades mínimas en forma inalterada. Los metabolitos de la drospirenona se eliminan por heces y orina, y el cociente de eliminación es de 1,2 a 1,4 aproximadamente. La semivida de eliminación de los metabolitos por orina y heces es de unas 40 horas (67).

Condiciones de la fase de equilibrio

Durante un ciclo de tratamiento se alcanzan concentraciones máximas de drospirenona en fase de equilibrio de unos 60 ng/ml entre los días 7 y 14 del tratamiento. Los niveles séricos de drospirenona se acumularon en un factor de 2 a 3 aproximadamente, como consecuencia del cociente de semivida terminal y del intervalo de administración. Se observaron nuevas acumulaciones de los niveles de drospirenona superiores a los niveles de los ciclos de tratamiento entre los ciclos 1 y 6, pero de ahí en adelante no se observaron más acumulaciones (67).

- **ETINILESTRADIOL (30 microgramos)**

Absorción

El etinilestradiol se absorbe de forma rápida y completa después de su ingestión. Tras la administración de 30 microgramos se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de 100 pg/ml al cabo de 1-2 horas de la ingestión. El etinilestradiol sufre un intenso efecto de primer paso, que muestra grandes variaciones de unos individuos a otros. La biodisponibilidad absoluta es del 45 % aproximadamente (25).

Distribución

El etinilestradiol tiene un volumen de distribución aparente de 5 l/kg y se une a las proteínas plasmáticas en un 98 % aproximadamente. El etinilestradiol induce la síntesis hepática de SHBG y de CBG. Durante el tratamiento con

30 microgramos de etinilestradiol la concentración plasmática de SHBG aumenta de 70 nmol/l a unos 350 nmol/l (25).

El etinilestradiol pasa en pequeñas cantidades a la leche materna (0,02 % de la dosis) (25).

Metabolismo

El etinilestradiol se metaboliza completamente (aclaramiento plasmático metabólico: 5 ml/min/kg) (25).

Eliminación

El etinilestradiol no se elimina en forma intacta en grado significativo. La proporción de eliminación urinaria:biliar de los metabolitos de etinilestradiol es de 4:6. La semivida de eliminación de los metabolitos es de 1 día aproximadamente. La semivida de eliminación es de 20 horas (25).

Condiciones de la fase de equilibrio

Las condiciones de la fase de equilibrio se alcanzan durante la segunda mitad de un ciclo de tratamiento, y los niveles séricos de etinilestradiol se acumulan en un factor de 1,4 a 2,1 aproximadamente (25).

La bibliografía disponible reporta estas propiedades por separado para cada uno de los componentes.

4.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En animales de laboratorio los efectos de la drospirenona y del etinilestradiol se limitaron a los asociados a la acción farmacológica conocida. En particular, los estudios de toxicidad sobre la reproducción revelaron efectos embriotóxicos y fetotóxicos en animales considerados como específicos de especie. Tras la exposición a dosis de drospirenona superiores a las de las usuarias de Yasmin, se observaron efectos sobre la diferenciación sexual en fetos de rata, pero no en monos (25).

5. Datos Farmacéuticos

5.1 Incompatibilidades

No procede (25).

5.2 Precauciones especiales de conservación

Conservar a menos de 25°C. Conservar en el envase original (25).

5.3 Naturaleza y contenido del envase

Envase blister de PVC/aluminio.

Presentaciones:

Envase calendario con 28 comprimidos.

Envase calendario con 3 x 28 comprimidos.

Envase calendario con 6 x 28 comprimidos.

Envase calendario con 13 x 28 comprimidos (25).

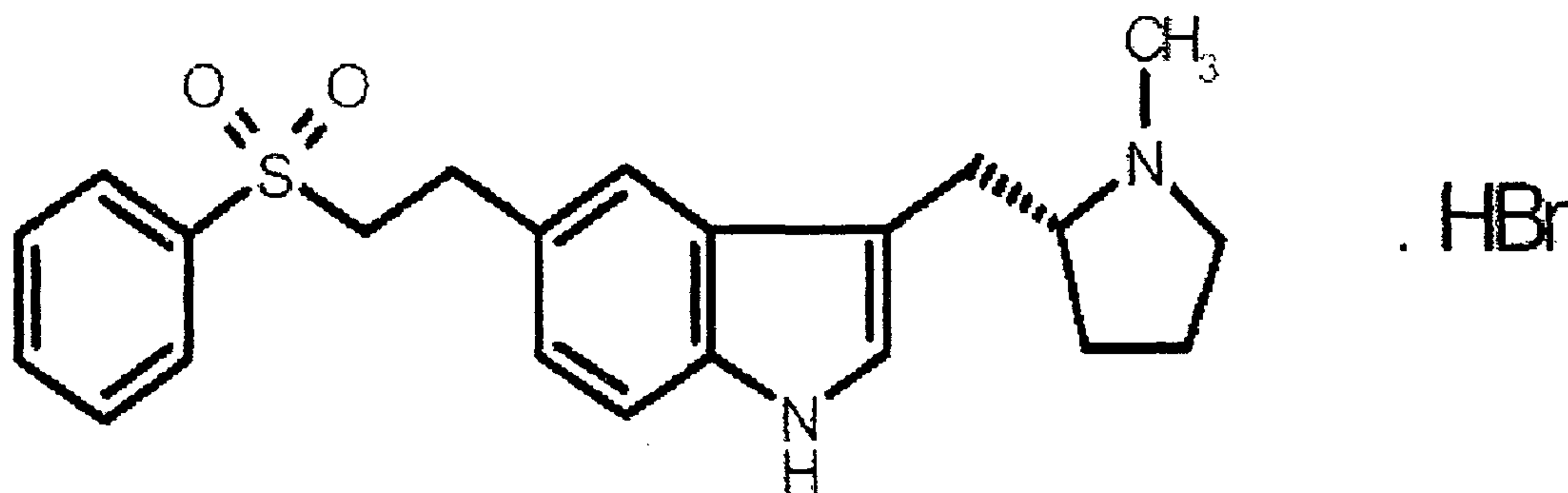
5.4 Instrucciones de uso / manipulación

Ninguna específica (25).

- d. Texto de la Ficha Técnica común a todas las especialidades farmacéuticas que contienen:

ELETRIPTAN

Las tabletas de hidrobromuro de eletriptan es un agonista selectivo del receptor 5-hidroxitriptamina 1B/1D (5-HTB/1D). Químicamente se designa como monohidrobromuro de 3-{{(R)1-Methy-2-pirrolidinil}methyl}-5-{2-(fenilsulfonil)etil}indol, y su estructura química es la siguiente:



La fórmula empírica es $C_{22}H_{26}N_2O_2S \cdot HBr$, con peso molecular de 463.40. El hidrobromuro de eletriptan es un polvo blanco o con un color pálido, que es fácilmente soluble en agua (58).

1. Marcas / Titular de las especialidades

Relert / Pfizer S.A.

2. Forma Farmacéutica

Cada tableta para administración oral contiene 24.2 mg ó 48.5 mg de hidrobromuro de eletriptan, equivalente a 20 mg ó 40 mg de eletriptan respectivamente (58)

Comprimidos recubiertos con película. Comprimidos redondos, convexos y de color naranja (28).

3. Datos Clínicos

3.1 Indicaciones Terapéuticas

El eletriptan está indicado en adultos para el tratamiento agudo de la migraña con o sin aura (58).

No está indicado en el tratamiento profiláctico de la migraña o para migraña basilar o hemipléjica. No se ha determinado la seguridad y eficacia del eletriptan en el tratamiento de dolores de cabeza presentes en pacientes ancianos, principalmente en población masculina (58).

3.2 Posología y forma de administración

Los comprimidos de eletriptan deben administrarse tan pronto como sea posible tras el inicio de la cefalea migrañosa, aunque también son eficaces si se toman con posterioridad durante un ataque de migraña (28).

No ha demostrado prevenir la cefalea migrañosa cuando se administra durante la fase de aura, por lo que el eletriptan sólo debe administrarse durante la fase de cefalea de la migraña (28).

Los comprimidos se ingerirán enteros con un poco de agua (28).

- **Adultos (18-65 años):**

La dosis inicial recomendada es de 40 mg.

Si la cefalea reaparece en menos de 24 horas: Se ha demostrado que si la cefalea migrañosa vuelve a aparecer en las 24 horas siguientes a una respuesta inicial, una segunda dosis de eletriptan igual a la anterior es eficaz para tratar la recurrencia. Si es necesario tomar una segunda dosis, ésta no deberá tomarse durante las 2 horas posteriores a la dosis inicial (28).

Si no se obtiene respuesta: Si un paciente no obtiene respuesta a su cefalea en 2 horas con la primera dosis de eletriptan, no debería tomar una segunda

dosis para el mismo ataque, ya que los ensayos clínicos no establecieron suficientemente la eficacia con la segunda dosis. Los ensayos clínicos realizados muestran que los pacientes que no responden al tratamiento de un ataque pueden aún responder al tratamiento de un ataque posterior (28).

Los pacientes que no obtengan una eficacia satisfactoria con 40 mg (es decir, con buena tolerancia y sin respuesta al tratamiento en 2 ataques de 3), podrán ser tratados eficazmente con 80 mg (2 x 40 mg) en ataques de migraña posteriores. No debe administrarse una segunda dosis de 80 mg en las siguientes 24 horas (28).

La dosis máxima diaria no deberá ser superior a 80 mg (58).

- **Ancianos (mayores de 65 años)**

La eficacia y seguridad de eletriptan en pacientes mayores de 65 años no ha sido sistemáticamente evaluada dado el escaso número de estos pacientes incluidos en los ensayos clínicos. Por lo tanto, no se recomienda el uso de eletriptan en ancianos (28).

- **Adolescentes (12-17 años)**

La eficacia de eletriptan no ha sido establecida en adolescentes, por lo que no se recomienda su uso en este grupo de edad (28).

- **Niños (6-11 años)**

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de eletriptan en niños. Por lo tanto, no se recomienda el uso de eletriptan en estos pacientes (28).

- **Insuficiencia hepática**

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Debido a que el eletriptan no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave, está contraindicado en estos pacientes (28).

- **Insuficiencia renal**

Debido a que los efectos del eletriptan sobre la tensión arterial se incrementan en caso de insuficiencia renal, se recomienda una dosis inicial de 20 mg en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La dosis máxima diaria no debe exceder los 40 mg. Eletriptan. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (28).

3.3 Contraindicaciones

Las tabletas de eletriptan no deben administrarse en pacientes con isquemia cardiaca (angina de pecho, infarto de miocardio previo o isquemia silente confirmada); en pacientes con síntomas o hallazgos consistentes de isquemia cardiaca, vasoespasmio coronario, incluyendo la angina Prinzmetal o en pacientes con cualquier otro trastorno cardiovascular subyacente (58).

No debe administrarse en pacientes con síndromes cerebrovasculares, incluyendo ataques isquémicos transitorios (58).

Debido a que las tabletas de eletriptan pueden incrementar la presión sanguínea, no debe administrarse a pacientes con hipertensión no controlada (58).

No debe utilizarse dentro las 24 horas de tratamiento con otro agonista HT₁, con ergotamina o con algún medicamento tipo ergot, como la dehidroergotamina (DHE) o metisergida (58).

No utilizar en pacientes con hipersensibilidad conocida al eletriptan o alguno de sus ingredientes inactivos ni en pacientes con daño hepático severo (58).

3.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Las tabletas de eletriptan deben utilizarse únicamente en pacientes con diagnóstico previo de migraña (58).

Según en un estudio coronario con infusiones intravenosas rápidas de eletriptan en concentraciones que exceden a los 80 mg orales junto con inhibidores potentes de la CYP3A4, se observó disminución en el diámetro de la arteria coronaria, similar al observado con 6 mg de sumatriptan por vía subcutánea (58).

Riesgo de Isquemia al miocardio y/o Infarto y otros eventos cardiacos

Debido al potencial de los agonistas 5HT1 de causar vasoespasmo coronario, el eletriptan no debe administrarse a pacientes con isquemia documentada o trastorno vasospástico de la arteria coronaria. Forzosamente, el eletriptan no debe utilizarse en pacientes con trastorno coronario no diagnosticado, pero que puede pronosticarse por la presencia de factores de riesgo (hipertensión, hipercolesterolemia, tabaquismo, obesidad, diabetes, historia familiar de trastornos coronarios, mujeres con cirugías o menopausia fisiológica, hombres con más de 40 años de edad) salvo que la evaluación cardiovascular proporcione evidencias clínicas satisfactorias de que el paciente está libre de trastornos coronarios o isquemia al miocardio y otro trastorno cardiovascular. No debe administrarse eletriptan si durante la evaluación cardiovascular, la historia médica del paciente, electrocardiogramas u otras investigaciones, se revelan hallazgos indicativos de vasoespasmo coronario o isquemia, (58).

En pacientes con factores de riesgo predisponentes de trastornos coronarios y que tienen una evaluación cardiovascular satisfactoria, se recomienda que la administración de la primer dosis de eletriptan se realice en una clínica médica o similar, a menos que el paciente haya recibido previamente eletriptan. Debe considerarse un electrocardiograma después de la administración de eletriptan en pacientes con factores de riesgo, debido a que puede ocurrir isquemia cardiaca (58).

Se recomiendan evaluaciones cardiovasculares periódicas durante el tratamiento con eletriptan en aquellos pacientes con tratamiento a largo plazo con agonistas 5HT1 y en los que tienen factores de riesgo coronario (58).

Efectos cardiacos y fatales asociados con agonistas 5HT1

Se han reportado reacciones adversas cardiacas serias, incluyendo infarto al miocardio, trastornos en el ritmo cardiaco y muerte después de pocas horas de haber

administrado otro agonista 5HT1. Considerando el grado de uso de los agonistas 5HT1 en pacientes con migraña, la incidencia de estos efectos es menor (58).

- Estudios clínicos realizados antes del lanzamiento al mercado del eletriptan entre 7,143 individuos:

En un estudio clínico en sujetos con diagnóstico coronario angiográfico, se observó un paciente con historia de angina, hipertensión e hipercolesterolemia con administración intravenosa de eletriptan (Cmax de 127 ng/mL equivalente a 60 mg orales de eletriptan), quien reportó constricción pectoral y vasospasmo coronario documentado angiográficamente sin cambios en el electrocardiograma de isquemia. Hubo también un reporte de fibrilación arterial en un paciente con historia de fibrilación arterial (58).

- Experiencia post-mercadeo con eletriptan:

Hubo un reporte de infarto al miocardio y muerte en un paciente con factores de riesgo (hipertensión, hiperlipidemia e historia familiar de trastornos coronarios) por el uso concomitante de eletriptan y sumatriptan. La falta de control en la supervisión cuando el medicamento está en el mercado hace imposible determinar definitivamente si el efecto fue causado por el eletriptan o por otra razón (58).

Efectos cerebrovasculares y fatalidades asociados a los agonistas 5-HT1

Se han reportado hemorragias cerebrales, subaracnoidales y otros efectos cerebrovasculares en pacientes tratados con agonistas 5-HT1 y algunos han sido fatales. En algunos casos, parece posible que si el efecto cerebrovascular fuera primario, el agonista que ha sido administrado en forma incorrecta ocasione los síntomas a consecuencia de la migraña cuando realmente no lo son. Debe notificársele a los pacientes con migraña de que puede aumentar el riesgo de efectos cerebrovasculares (58).

Otros Efectos

Los agonistas 5-HT₁ pueden ocasionar reacciones vasospásticas diferentes al vasospasmo arterial coronario. Se ha reportado isquemia periférica vascular e isquemia colónica junto con dolor abdominal y diarrea con sangre con el uso de agonistas 5-HT₁ (58).

Aumento de la Presión Sanguínea

Se ha reportado elevación significativa de la presión sanguínea, incluyendo crisis hipertensivas en pacientes con o sin historia de hipertensión. En estudios clínicos, el eletriptan por vía oral (dosis de 60 mg o más) mostró que causa un pequeño y transitorio aumento de la presión sanguínea, predominantemente la diastólica, consistente con su mecanismo de acción y otros agonistas 5-HT_{1B/1D}. El efecto fue más pronunciado en sujetos con daño renal y ancianos. Un paciente con cirrosis recibió 80 mg de eletriptan y presentó presión sanguínea de 220/96 mm Hg cinco horas después de la administración. El efecto persistió durante siete horas (58).

Al igual que otros agonistas 5-HT₁, se han reportado sensaciones de opresión, dolor, presión y pesadez a nivel precordial, garganta y mandíbula después del tratamiento con eletriptan. Según estudios clínicos, los efectos localizados en el pecho, garganta, cuello y mandíbula no se han asociado con arritmias o cambios isquémicos en el electrocardiograma; en un estudio clínico realizado en sujetos con diagnóstico coronario angiográfico, un paciente con historia de angina, hipertensión e hipercolesterolemia, que recibió dosis intravenosas de eletriptan, reportó opresión pectoral y vasospasmo coronario sin cambios isquémicos en el electrocardiograma. Debido a que los agonistas 5-HT₁ pueden ocasionar vasospasmo arterial coronario, los pacientes que presenten signos o síntomas que sugieran una angina después de la administración, deben ser evaluados para detectar trastornos coronarios o predisposición a la angina de Prinzmetal antes de recibir otras dosis del medicamento y deben ser monitoreados electrocardiográficamente si vuelven a presentarse síntomas similares. De igual manera se tratará a los pacientes que presenten otros síntomas o signos de disminución en el flujo arterial, como lo es el síndrome isquémico intestinal o el síndrome de Raynaud (58).

Pacientes con daño hepático

No se ha evaluado los efectos en el metabolismo del eletriptan en pacientes con daño hepático severo. Pacientes con daño hepático moderado presentaron aumento en el área bajo la curva (34%) y en la vida media. La C_{max} aumentó en un 18%. El eletriptan no debe utilizarse en pacientes con daño hepático severo. No son necesarios los ajustes de dosis en pacientes con daño moderado (58).

Unión a tejido con melanina

En ratas tratadas con una dosis intravenosa única (3 mg/kg) de eletriptan radiológicamente marcado, la eliminación radioactiva de la retina fue prolongada, lo cual sugiere que el eletriptan y/o sus metabolitos pueden unirse a la melanina del ojo. Debido a que hay acumulación en tejidos ricos en melanina, eleva la posibilidad de que el eletriptan pueda causar toxicidad en estos tejidos después del uso prolongado. No se realizó un monitoreo sistemático de la función oftalmológica en los estudios clínicos, por lo que no hay recomendaciones específicas del monitoreo oftalmológico, aunque los prescriptores deben tomar en cuenta los efectos oftálmicos a largo plazo (58).

Trastornos en la córnea

Se observó opacidad corneal transitoria en perros que recibieron 5 mg/kg de eletriptan por vía oral. La observación se realizó durante la primer semana de tratamiento, pero no estuvieron presentes al continuar con el tratamiento (58).

3.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Estudios *In vitro* han demostrado que el eletriptan se metaboliza por la enzima CYP3A4 (58). En estudios clínicos con eritromicina (1000 mg) y ketoconazol (400 mg), inhibidores específicos y potentes de la CYP3A4, se observaron aumentos significativos en la C_{max} (2 y 2,7 veces) y en el AUC (3,6 y 5,9 veces) respectivamente. Este aumento de la exposición se asoció con un incremento en la $t_{1/2}$ de eletriptan desde 4,6 a 7,1 horas para eritromicina y de 4,8 a 8,3 horas para ketoconazol. Por tanto, eletriptan no debe utilizarse junto con inhibidores potentes de la

CYP3A4 como por ejemplo ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, josamicina e inhibidores de la proteasa (ritonavir, indinavir y nelfinavir) (28).

En estudios clínicos con verapamilo (480 mg) y fluconazol (100 mg) la C_{max} de eletriptan se incrementó 2,2 veces y 1,4 veces respectivamente. El aumento del AUC de eletriptan fue de 2,7 y 2,0 veces respectivamente. Estos efectos no se consideran clínicamente significativos puesto que no hubo un aumento de la tensión arterial ni de los efectos adversos en comparación con la administración de eletriptan sólo (28).

El eletriptan no debe utilizarse dentro de por lo menos 72 horas del tratamiento con inhibidores potentes del CYP3A4: ketoconazol, itraconazol, nefazodona, troleandomicina, claritromicina, ritonavir y nelfinavir. De igual manera, no debe administrarse con drogas que han demostrado inhibición potente de esta enzima (58).

El área bajo la curva y la C_{max} del eletriptan aumentó en 33% y 10% respectivamente en la presencia del propranolol. No hubo aumento interactivo en la presión sanguínea. No parecen necesarios los ajustes de dosis en pacientes que toman propranolol (58).

En los ensayos clínicos principales de eletriptan no se ha comunicado evidencia de interacción con beta-bloqueantes, antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y flunarizina, pero no se dispone de datos de estudios clínicos de interacción con estos medicamentos (a excepción de propranolol, véase a continuación) (28).

El análisis farmacocinético de la población incluida en los estudios clínicos ha sugerido que es improbable que los siguientes medicamentos (beta-bloqueantes, antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, tratamientos hormonales sustitutivos a base de estrógenos, anticonceptivos orales conteniendo estrógenos y calcioantagonistas) tengan algún efecto sobre las propiedades farmacocinéticas de eletriptan (28).

El eletriptan no es un sustrato para la MAO, por lo que no es de esperar que exista una interacción entre el eletriptan y los IMAO (28).

En ensayos clínicos con cafeína/ergotamina por vía oral administrado 1 y 2 horas después de eletriptan, se observaron pequeños incrementos en la tensión arterial, que se acumulaban en el tiempo y que son predecibles teniendo en cuenta la farmacología de ambos fármacos. Por consiguiente, se recomienda que tanto los fármacos que contengan ergotamina como los medicamentos derivados de la ergotamina (por ejemplo, dihidroergotamina) no se administren en las 24 horas siguientes a la administración de eletriptan. Asimismo, deberán transcurrir al menos 24 horas de la administración de un fármaco que contenga ergotamina antes de poder administrar eletriptan (28).

Efecto del eletriptan sobre otras drogas

No se ha investigado el efecto del eletriptan sobre otras enzimas diferentes a las del citocromo P450. Estudios *In vitro* en microsomas de hígado humano sugieren que el eletriptan tiene un pequeño potencial para inhibir al CYP1A2, 2C9, 2E1 y 3^{a4} a concentraciones de hasta 100uM. Mientras que el eletriptan tiene algún efecto en CYP2D6 a concentraciones elevadas, éste no debe interferir con el metabolismo de otras drogas cuando se utiliza el eletriptan a las dosis recomendadas. No hay evidencia *In vitro* o *In vivo* de que las dosis clínicas del eletriptan induzcan metabolismo enzimático. Por consiguiente, es poco probable que el eletriptan tenga importancia clínica en la interacción de drogas mediadas por estas enzimas (58).

3.6 Embarazo y lactancia

No se dispone de datos clínicos sobre eletriptan en el embarazo. Los estudios en animales no muestran efectos perjudiciales directos o indirectos relativos al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal. eletriptan debería utilizarse en el embarazo sólo si es estrictamente necesario (28).

El eletriptan se excreta en la leche materna. En un estudio de 8 mujeres que recibieron una dosis única de 80 mg, la cantidad media total de eletriptan en la leche materna a lo largo de 24 horas fue del 0,02% de la dosis. Sin embargo, debe tenerse precaución cuando se considere la administración de eletriptan a mujeres en periodo de lactancia. La exposición del niño puede minimizarse evitando la lactancia durante las 24 horas posteriores al tratamiento (28).

3.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

La migraña o el tratamiento con eletriptan puede producir somnolencia o mareo en algunos pacientes. Deberá advertirse a los pacientes que evalúen su capacidad para realizar tareas complejas, como conducir, durante el ataque de migraña y tras la administración de eletriptan (28).

3.8 Reacciones adversas

Se ha administrado eletriptan en ensayos clínicos a más de 5.000 individuos, que tomaron una o dos dosis de 20, 40 u 80 mg de eletriptan. Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia fueron astenia, somnolencia, náuseas y mareo. En estudios clínicos aleatorios en los que se utilizaron dosis de 20, 40 y 80 mg, se ha puesto de manifiesto una tendencia a una dependencia de la dosis en relación a la incidencia de reacciones adversas. La siguiente tabla resume todas las reacciones adversas observadas con eletriptan que se consideran relacionadas con el tratamiento o provocadas por éste, con una incidencia superior a la obtenida con placebo (28).

Sistema	Muy frecuente (>1/10)	Frecuente (>1/100, <1/10)	No frecuente (>1/1000, <1/100)	Rara (>1/10000, <1/1000)
Generales		Astenia, síntomas torácicos (dolor, opresión, presión), cefalea, dolor abdominal, dolor de espalda y escalofríos, opresión en la garganta	Malestar, edema facial	Shock
Cardiovascular		Sensación de calor o rubor, palpitaciones, taquicardia	Trastorno vascular periférica	Bradicardia
Digestivo		Náuseas, sequedad de boca, dispepsia	Diarrea, anorexia y glositis	Estreñimiento, esofagitis, edema en la lengua y eructos
Hematológico y linfático				Linfadenopatía
Metabólico y nutricional			Sed, edema y edema periférico	Bilirrubinemia e incremento de la AST
Musculoesquelético		Miastenia, mialgia	Artralgia, artrosis y dolor de huesos	Artritis y miopatía
Nervioso		Somnolencia, mareo, hormigueo o sensación anormal, sensación de opresión o rigidez, hipoestesia y vértigo	Temblor, hiperestesia, pensamiento anormal, agitación, insomnio, confusión, ataxia, despersonalización, euforia, hipocinesia, alteraciones del habla, depresión y estupor	Labilidad emocional y espasmos musculares
Respiratorio		Faringitis	Disnea, rinitis, alteración respiratoria y bostezo	Asma, infección del tracto respiratorio y alteración de la voz
Piel y anejos		Sudoración	Erupción y prurito	Alteraciones de la piel y urticaria
Sentidos especiales			Visión anormal, dolor de oídos, dolor de ojos, fotofobia, alteración del gusto, tinnitus y alteración del lagrimeo	Conjuntivitis
Urogenital			Frecuencia urinaria, alteración del tracto urinario y poliuria	Dolor de mamas y menorragia

Algunos de los síntomas comunicados como reacciones adversas pueden ser síntomas asociados al ataque de migraña. Las reacciones adversas habituales observadas con eletriptan son típicas de reacciones adversas registradas con el grupo de los agonistas del receptor 5-HT₁ (28).

Algunos pacientes han recibido dosis únicas de 120 mg sin efectos adversos significativos. Sin embargo, teniendo en cuenta la farmacología de este grupo terapéutico, podría aparecer hipertensión u otros síntomas cardiovasculares más graves tras una sobredosis (28).

En caso de sobredosis, se deben adoptar las medidas de apoyo estándar requeridas. La semivida de eliminación de eletriptan es de aproximadamente 4 horas, y por tanto, la monitorización de los pacientes y la administración de un tratamiento de apoyo general después de una sobredosis con eletriptan debe continuar durante al menos 20 horas o mientras persistan los signos y síntomas (28).

Se desconoce el efecto que tienen la hemodiálisis o la diálisis peritoneal sobre las concentraciones plasmáticas de eletriptan (28).

4. Propiedades Farmacológicas

4.1 Propiedades Farmacodinámicas

El eletriptan se une con gran afinidad a los receptores 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} y 5-HT_{1F}, tiene ligera afinidad por los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{2B} y 5-HT₇ y poca o ninguna afinidad por los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅ y 5-HT₆. El eletriptan no tiene afinidad significativa o actividad farmacológica en los receptores alfa adrenérgicos, alfa₂ o beta, dopaminérgicos D₁ ó D₂, muscarínicos u opioides (58).

Se han propuesto dos teorías para explicar la eficacia de los agonistas de los receptores 5-HT en la migraña. Una de las teorías sugiere que la activación de los receptores 5-HT₁ intracraneales, incluyendo aquellos en la anastomosis arteriovenosa, conduce a la vasoconstricción, que se correlaciona con el alivio de la migraña. La otra hipótesis sugiere que la activación de estos receptores en el nervio sensorial finalizando en el sistema trigeminal, resulta en la inhibición de la liberación del neuropéptido pro-inflamatorio (58).

En perros anestesiados, el eletriptan ha mostrado reducir el flujo sanguíneo en la arteria carótida, con un pequeño aumento en la presión arterial a dosis altas. Mientras que el efecto en el flujo sanguíneo fue selectivo para la arteria carótida, se observó disminución del diámetro de la arteria coronaria. También mostró inhibición del nervio trigémino en ratas (58).

La eficacia de eletriptan en el tratamiento agudo de la migraña ha sido evaluada en 10 ensayos clínicos controlados con placebo que incluían aproximadamente 4.000 pacientes que recibieron eletriptan a dosis de 20 a 80 mg. El alivio de la cefalea apareció a los 30 minutos tras la administración oral. Las tasas de respuesta (es decir, reducción de la cefalea moderada o grave a la ausencia de dolor o a dolor leve) 2 horas después de la dosis fueron del 59-77% para la dosis de 80 mg, 54-65% para la dosis de 40 mg, 47-54% para la dosis de 20 mg y 19-40% para el placebo. El eletriptan fue también eficaz en el tratamiento de los síntomas asociados a la migraña, como vómitos, náuseas, fotofobia y fonofobia (28).

La recomendación de aumentar gradualmente la dosis hasta los 80 mg procede de los estudios abiertos a largo plazo y de los estudios doble ciego a corto plazo en los que sólo se observó una tendencia hacia una significación estadística (28).

El eletriptan es eficaz en la migraña asociada a la menstruación. Si se administra durante la fase de aura, no ha demostrado prevenir la cefalea migrañosa y, por lo tanto, eletriptan sólo debe ser administrado durante la fase de cefalea de la migraña (28).

En un estudio farmacocinético no controlado con placebo en pacientes con insuficiencia renal, se observaron mayores aumentos de la tensión arterial tras una dosis de 80 mg de eletriptan que en voluntarios sanos. Este hecho no se puede explicar por ningún cambio farmacocinético y por eso puede representar una respuesta farmacodinámica específica a eletriptan en pacientes con insuficiencia renal (28).

4.2 Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

El eletriptan se absorbe después de la administración oral con niveles máximos en el plasma a 1.5 horas aproximadamente después de la administración a sujetos sanos. En pacientes con migraña moderada a severa, la T_{max} media es de 2.0 horas. La biodisponibilidad real del eletriptan es aproximadamente 50%. El área bajo la curva y la C_{max} del eletriptan se incrementan en aproximadamente 20 a 30% después de la administración oral con alimentos altos en grasa (58).

Distribución

El volumen de distribución del eletriptan por vía intravenosa es 138L. La unión a proteínas plasmáticas es moderada y aproximadamente del 85% (58).

Metabolismo

Estudios *In vitro* indican que el eletriptan es metabolizado principalmente por la enzima CYP3A4 del citocromo P-450 (58). Este hallazgo está basado en el incremento de las concentraciones plasmáticas de eletriptan tras su administración junto con eritromicina y ketoconazol, conocidos inhibidores potentes y selectivos de la CYP3A4. Los estudios *in vitro* también indican una pequeña implicación de la CYP2D6 aunque los estudios clínicos no indican evidencia alguna de polimorfismo con esta enzima (28).

Se han identificado dos metabolitos circulantes principales, que contribuyen significativamente a la radioactividad plasmática tras la administración de eletriptan marcado con C¹⁴. El metabolito formado por N-oxidación, no ha demostrado actividad en modelos animales *in vitro*. El metabolito formado por N-desmetilación, ha demostrado tener una actividad similar a eletriptan en modelos animales *in vitro*. No se ha identificado formalmente una tercera área de radioactividad en plasma, pero es muy probable que sea una mezcla de los metabolitos hidroxilados también observados que se excretan en orina y heces (28).

El metabolito N-desmetilado del eletriptan es el único metabolito activo conocido. Este metabolito causa vasoconstricción en animales similar al eletriptan. Aunque se estima

que la vida media del metabolito es de 13 horas, la concentración plasmática de éste es 10-20% de la droga y es poco probable que contribuya significativamente a los efectos globales del compuesto original (58).

Las concentraciones plasmáticas del metabolito activo N-desmetilado son solamente del 10-20% del fármaco original y, por tanto, no es de esperar que contribuyan significativamente a la acción terapéutica de eletriptan (28).

Eliminación

La media del aclaramiento plasmático total de eletriptan tras su administración IV es de 36 l/h dando lugar a una semivida plasmática de 4 horas aproximadamente. La media del aclaramiento renal tras su administración oral es de 3,9 l/h aproximadamente. El aclaramiento no renal constituye aproximadamente un 90% del aclaramiento total, indicando que eletriptan se elimina principalmente por vía metabólica (28).

Población especial

- **Ancianos (mayores de 65 años)**

Aunque sin significación estadística, existe una pequeña reducción (16%) en el aclaramiento asociada con un incremento estadísticamente significativo de la semivida (de 4,4 horas a 5,7 horas aproximadamente) entre los ancianos (65-93 años) y los adultos más jóvenes (28).

- **Adolescentes (12-17 años)**

Los datos farmacocinéticos de eletriptan (40 mg y 80 mg) en pacientes adolescentes con migraña tratados entre ataques, fueron similares a los observados en adultos sanos (28).

- **Niños (6-11 años)**

El aclaramiento de eletriptan en niños es igual al de adolescentes. No obstante, el volumen de distribución es inferior en niños, dando lugar a niveles

plasmáticos más altos de lo que cabría esperar tras la administración de la misma dosis en adultos (28).

- **Raza**

Una comparación de estudios de farmacocinética indicaron una reducción de aproximadamente 35% en la exposición de eletriptan en voluntarias japonesas de sexo femenino, comparado con hombres de occidente. No hay evidencia de diferencias farmacocinéticas entre pacientes caucásicos y no caucásicos, según dos estudios clínicos (58).

- **Ciclo Menstrual**

En un estudio con 16 mujeres sanas, la farmacocinética del eletriptan permaneció uniforme en todas las fases del ciclo menstrual (58).

- **Sexo**

Un metanálisis de los estudios de farmacología clínica y un análisis farmacocinético de la población incluida en los ensayos clínicos, indican que el sexo no tiene ninguna influencia clínicamente significativa sobre las concentraciones plasmáticas de eletriptan (28).

- **Alteración hepática**

En sujetos con alteración hepática (Child-Pugh A y B) se demostró un incremento estadísticamente significativo tanto en el AUC (34%) como en la semivida. Hubo un pequeño incremento en la C_{max} (18%). Este pequeño cambio en la exposición no se considera clínicamente relevante (28).

- **Alteración renal**

Los sujetos con alteración renal leve (aclaramiento de creatinina 61-89 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina 31-60 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) no presentaron ninguna alteración estadísticamente

significativa en los datos farmacocinéticos de eletriptan ni en su unión a proteínas plasmáticas. En este grupo de pacientes se observaron elevaciones de la tensión arterial (28).

4.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelaron ningún riesgo especial para el hombre según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, carcinogenicidad y toxicidad en la reproducción (28).

5. Datos Farmacéuticos

5.1 Incompatibilidades

No se han descrito.

5.2 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C

Frascos de polietileno de alta densidad: Mantener el envase perfectamente cerrado (28).

5.3 Naturaleza y contenido del envase

Blister de PVC opaco/Aclar/Aluminio conteniendo 2, 3, 4, 6, 10, 18, 30 y 100 comprimidos (20, 40 mg) (28).

Frascos de polietileno de alta densidad con cierre de seguridad para niños de polietileno de alta densidad/polipropileno conteniendo 30 y 100 comprimidos (20, 40 mg) (28).

5.4 Instrucciones de uso / manipulación

Ninguna especial.

- e. Texto de la Ficha Técnica común a todas las especialidades farmacéuticas que contienen:

ETANERCEPT

Etanercept es una fusión dimérica de proteínas, la cual consiste en una porción del ligando extracelular del receptor TNFR del factor de necrosis tumoral humano de 75 kilodalton (p75), unido a la porción Fc de la IgG1 humana. El componente de la Fc del etanercept contiene los dominios C_H2, C_H3 y la región dividida, pero no incluye el dominio C_H1 de la IgG1. El etanercept es producido por la tecnología de ADN recombinante del sistema de expresión de células mamíferas en ovarios de hamster chinos (CHO). Este sistema consiste de 935 aminoácidos que tienen un peso molecular aparente de 150 kilodaltons aproximadamente (44).

1. Marcas / Titular de las especialidades

Enbrel / Boehringer Ingelheim

2. Forma Farmacéutica

Polvo liofilizado, estéril, blanco y sin preservantes, para administración parenteral, el cual se reconstituye con 1 mL de agua estéril bacteriostática para inyección USP (contiene 0.9% de alcohol bencílico) (44).

3. Datos Clínicos

3.1 Indicaciones Terapéuticas

El etanercept está indicado para la reducción de signos y síntomas y retraso del daño estructural en pacientes con artritis reumatoidea moderada a severamente activa. Puede utilizarse en combinación con metotrexate en pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento único con metotrexate (44)

De igual manera, el etanercept está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis reumatoidea juvenil de moderada a severamente activa, con curso poliarticular, en pacientes que tuvieron respuesta inadecuada a uno o más de los medicamentos utilizados para esta enfermedad (44).

3.2 Posología y forma de administración

La dosis recomendada de etanercept para pacientes adultos con artritis reumatoidea es de 25 mg administrados dos veces a la semana por vía subcutánea, dejando 72-96 horas entre cada administración. Puede administrarse conjuntamente con metotrexate, glucocorticoides, salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos. No se han estudiado dosis mayores (44).

La dosis recomendada de etanercept para pacientes pediátricos comprendidos entre los 4 a 17 años de edad con artritis reumatoidea juvenil con curso poliarticular activo es de 0.4 mg/kg de peso (hasta un máximo de 25 mg por dosis) administrado dos veces por semana, con un lapso de 72-96 horas entre cada dosis. Puede administrarse conjuntamente con glucocorticoides, antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos. No se ha estudiado en pacientes pediátricos el uso concurrente con metotrexate ni dosis mayores de etanercept (44).

El etanercept es distribuido para administración parenteral, el cual se reconstituye con 1 mL de agua estéril bacteriostática para inyección USP (contiene 0.9% de alcohol bencílico). Después de la reconstitución, la solución es clara e incolora, con un pH de 7.4 +/- 0.3. Cada vial de dosis única contiene 25 mg de etanercept, 40 mg de manitol, 10 mg de sucrosa y 1.2 mg de trometamina (44).

Pacientes ancianos

Se han realizado estudios clínicos en 197 pacientes con artritis reumatoidea entre los 65 años de edad o mayores y no se han observado diferencias significativas en la seguridad o efectividad entre estos pacientes y pacientes menores. Debido a que hay mayor incidencia de infecciones en personas mayores, debe tenerse precaución en el tratamiento de ésta población (44).

Niños

El etanercept está indicado en el tratamiento de artritis reumatoidea juvenil con curso poliarticular en pacientes que han tenido una respuesta inadecuada a una o más de las drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad (44).

No se ha estudiado en niños menores de cuatro años de edad (44).

3.3 Contraindicaciones

No debe administrarse a pacientes con sepsis o hipersensibles al etanercept o alguno de sus componentes (44).

3.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Después de la comercialización se han reportado serias infecciones y sepsis, incluso fatales con el uso del etanercept. Muchos de estos eventos han ocurrido en pacientes con enfermedades subyacentes que adicionalmente a la artritis reumatoidea los predisponen a infecciones. Los pacientes que desarrollan una nueva infección mientras reciben tratamiento con etanercept deben ser monitoreados detenidamente. La administración de etanercept debe discontinuarse si el paciente desarrolla una infección seria o sepsis. El tratamiento con etanercept no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas. Los médicos deben tener precaución en pacientes con historia de infecciones recurrentes o con condiciones que predisponga al paciente a infecciones, como la diabetes avanzada o poco controlada (44).

Se han reportados reacciones alérgicas asociadas a la administración de etanercept en <2% de los pacientes. Si ocurre una reacción anafiláctica u otras reacciones alérgicas serias, debe discontinuarse inmediatamente la administración de etanercept e iniciar una terapia apropiada (44).

Debe tenerse precaución con pacientes con historia previa de discrasias sanguíneas antes de ser tratados con etanercept, debido a que ha habido reportes fatales de trastornos hematológicos (32).

Inmunosupresión

Las terapias anti-factor de necrosis tumoral, incluyendo al etanercept, tienen la posibilidad de afectar las defensas contra infecciones y procesos malignos, ya que el factor de necrosis tumoral media la inflamación y modula la respuesta celular inmune.

En un estudio con 49 pacientes con artritis reumatoidea tratados con etanercept, no hubo evidencia de depresión de niveles de inmunoglobulinas o cambios en el número de población de células efectoras. El impacto del tratamiento con etanercept en el desarrollo y curso de procesos malignos, así como infecciones activas y/o crónicas no está claramente establecido (44).

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de etanercept en pacientes con inmunosupresión o infecciones crónicas (44).

Inmunización

No hay datos disponibles en los efectos de vacunación en pacientes que reciben etanercept. No deben administrarse vacunas vivas junto con etanercept. No hay información de la transmisión secundaria de infecciones por vacunas vivas en pacientes con etanercept (44).

Se recomienda que los pacientes con artritis reumatoidea juvenil estén inmunizados según los lineamientos de inmunización actuales antes de iniciar una terapia con etanercept. Dos pacientes con artritis reumatoidea juvenil desarrollaron varicela y signos y síntomas de meningitis aséptica, los cuales se resolvieron sin secuelas. Pacientes con exposición significativa al virus de la varicela deben discontinuar temporalmente la terapia con etanercept y deben tomarse en cuenta para el tratamiento profiláctico con Inmunoglobulinas de Varicella Zoster (44).

Producción de anticuerpos

El tratamiento con etanercept puede producir la formación de anticuerpos autoinmunes (44).

3.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las interacciones de etanercept con otros fármacos no han sido evaluadas en estudios específicos. En ensayos clínicos, no se han observado interacciones cuando se administró con glucocorticoides, salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos o metotrexate. No se dispone de datos sobre los efectos de una vacunación en pacientes que reciben etanercept (34).

3.6 Embarazo y lactancia

Embarazo (Categoría B)

Se han realizado estudios de toxicidad en ratas y conejos en un rango de dosis de 60 a 100, que es el doble de la dosis humana y no han mostrado evidencia de causar daño al feto debido al uso de etanercept. No obstante, no se han realizado estudios en mujeres embarazadas. Esta droga debe utilizarse durante el embarazo únicamente si fuera necesario, ya que los estudios de reproducción animal no siempre reflejan la respuesta en humanos (44).

Lactancia

Se desconoce si el etanercept se excreta en la leche o si se absorbe sistémicamente después de su ingestión. Debe decidirse si se continúa o no la lactancia o bien si se discontinúa el tratamiento con este medicamento, debido a que muchas drogas e inmunoglobulinas se excretan en la leche y por la producción de reacciones adversas en niños que reciben lactancia con etanercept (44).

3.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

No se han realizado estudios sobre la capacidad de conducción o usar maquinaria (34).

3.8 Reacciones adversas

El etanercept se ha estudiado en 1197 pacientes con artritis reumatoidea, seguidos por hasta 36 meses. Aproximadamente, el 4% de pacientes con etanercept y placebo discontinuaron el tratamiento por reacciones adversas (44).

En estudios controlados, el 37% de pacientes tratados con etanercept desarrollaron reacciones en el sitio de inyección. Estas reacciones fueron descritas como moderadas (eritema y/o picazón, dolor o hinchazón) y generalmente no fue necesario discontinuar el tratamiento. Generalmente ocurrieron en el primer mes, las cuales fueron disminuyendo en frecuencia. La mayor reacción en el sitio de inyección duró de 3 a 5

días. El 7% de los pacientes experimentó enrojecimiento en el lugar previo de inyección cuando se le administraron dosis subsecuentes (44).

Según experimentos controlados, no hay diferencia en el porcentaje de infección entre los pacientes tratados con etanercept y en aquellos tratados con placebo o metotrexate. El tipo de infección más común fueron las del tracto respiratorio superior, que ocurrieron en 16% de los pacientes que recibieron placebo y en 29% de los pacientes tratados con etanercept (44).

En estudios placebo controlados de artritis reumatoidea refractaria con drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad, no se observó aumento de la incidencia de infecciones (aproximadamente 1% en ambos grupos: placebo y etanercept). En todos los estudios clínicos de artritis reumatoidea, 50 de 1197 sujetos expuestos al etanercept por hasta 36 meses experimentaron serias infecciones, incluyendo pielonefritis, bronquitis, artritis séptica, abscesos abdominales, celulitis, osteomielitis, infecciones en heridas, neumonía, abscesos en pies, úlcera en la pierna, diarrea, sinusitis y sepsis. También se han reportado infecciones severas, incluyendo sepsis y la muerte después de la comercialización del producto (44).

El Comité Científico de la Agencia Europea para la evaluación de productos medicinales (EMA) y el Comité para Propietarios de Productos Medicinales (CPMP) han reportado 10 casos de discrasias sanguíneas graves, algunas con resultados finales fatales, en pacientes con artritis reumatoidea con tratamiento de etanercept (32).

Estos 10 reportes de discrasias sanguíneas, resultado de experiencia post-mercado del medicamento, incluyen 3 casos de anemia aplásica y 7 casos de pancitopenia. Cinco de estos diez casos han tenido un final fatal debido a sepsis. En la mayoría de estos casos, hubo una relación cercana y temporal entre el inicio del tratamiento con etanercept y la ocurrencia de estos desórdenes hematológicos (de 2 semanas a 5 meses) (32).

Se han reportado también 14 casos de trastornos de desmielinación en pacientes tratados con etanercept. La causa no está establecida (32).

Efectos malignos

Se observaron 17 efectos malignos de varios tipos en 1197 pacientes con artritis reumatoidea en estudios clínicos realizados con etanercept durante 36 meses. Los valores e incidencias observados fueron similares a los esperados para la población estudiada (44).

Auto-anticuerpos

Se realizaron análisis a varios tiempos de auto-anticuerpos en muestras de suero tomadas de pacientes. En el estudio 1 y 2, se evaluó los anticuerpos antinucleares (ANA), y el porcentaje de pacientes que desarrollaron nuevos anticuerpos antinucleares positivos ($\geq 1:40$) fue mayor en pacientes tratados con etanercept (11%) que los tratados con placebo (5%). En el estudio 3, no se observó el desarrollo elevado de anticuerpos en pacientes con etanercept comparado con los pacientes con metotrexate (44).

No hubo desarrollo de signos clínicos de síndrome de lupus en los pacientes de estudios placebo y estudios controlados. El impacto del desarrollo de trastornos autoinmunes al utilizar etanercept por largo tiempo es desconocido (44).

Otras reacciones adversas

La siguiente tabla resume los efectos reportados en por lo menos 3% de todos los pacientes tratados con etanercept, comparados con los controles en los estudios placebo controlados de artritis reumatoidea (44).

Porcentaje de pacientes con artritis reumatoidea, que reportaron efectos adversos en estudios clínicos controlados*				
Efecto	Placebo		Activo (Estudio 3)	
	Porcentaje de pacientes		Porcentaje de pacientes	
	Placebo** N=152	Etanercept N=349	MTX N=217	etanercept N=415
Reacción en el lugar de inyección	10	37	7	34
Infección	32	35	72	64
Infección del tracto respiratorio bajo ***	32	38	60	51
Infección del tracto respiratorio superior***	16	29	39	31
Cefalea	13	17	27	24
Náusea	10	9	29	15
Rinitis	8	12	14	16
Mareo	5	7	11	8
Faringitis	5	7	9	6
Tos	3	6	6	5
Astenia	3	5	12	11
Dolor abdominal	3	5	10	10
Rash	3	5	10	10
Edema periférico	3	2	4	8
Trastornos respiratorios	1	5	NA	NA
Dispepsia	1	4	10	11
Sinusitis	2	3	3	5
Vómitos	-	3	8	5
Ulceración bucal	1	2	14	6
Alopecia	1	1	12	6
Neumonitis ("pulmón MTX")	-	-	2	0
* Incluye datos del estudio de seis meses en el que los pacientes recibieron terapia concurrente con metotrexate.				
** La duración de la exposición para los pacientes con placebo fue menor que la de los pacientes tratados con etanercept.				
*** Incluye dos de los tres estudios placebo controlados.				

Durante los estudios placebo controlados, se presentaron efectos adversos en los pacientes con artritis reumatoidea a una frecuencia del 4% en 349 pacientes tratados con etanercept, comparado al 5% de 152 pacientes con placebo. En el estudio 3, ocurrieron serios efectos adversos a una frecuencia del 6% en 415 pacientes con etanercept, comparado al 8% de 217 pacientes con metotrexate (44).

En los estudios placebo controlados, activo-controlados y estudios abiertos de etanercept, los efectos adversos más graves y comunes observados han sido procesos

malignos e infecciones. Entre los efectos adversos poco frecuentes se encuentra fallo cardiaco, isquemia miocárdica, isquemia cerebral, hipertensión, hipotensión, colecistitis, pancreatitis, hemorragia gastrointestinal, bursitis, depresión, disnea, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, glomerulonefropatía membranosa, polimiositis y tromboflebitis (44).

Efectos adversos en pacientes pediátricos

En general, los efectos adversos presentados en pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a los observados en los pacientes adultos (44).

Se reportaron severas reacciones adversas en 69 pacientes con artritis reumatoidea juvenil, entre las edades de 4 a 17 años, las cuales incluyen varicela, gastroenteritis, depresión, trastornos de la personalidad, ulceración cutánea, esofagitis, gastritis, shock séptico por streptococo grupo A, diabetes mellitus tipo I e infecciones post operatorias (44).

De 69 niños con artritis reumatoidea juvenil, 43 niños (62%) experimentaron alguna infección mientras recibían tratamiento con etanercept durante tres meses del estudio; la frecuencia y severidad de las infecciones fueron similares en 58 pacientes al completar 12 meses con la terapia. Los tipos de infecciones reportadas en los pacientes con artritis reumatoidea juvenil fueron por lo general benignas y consistentes con aquellas observadas en la población pediátrica (44).

Los siguientes efectos adversos se reportaron más frecuentemente en los 69 pacientes con esta patología, quienes tuvieron 3 meses de tratamiento con etanercept. Estos efectos incluyen cefalea (19% de los pacientes, 1.7 casos por paciente anual), náusea (9%, 1.0 caso por paciente anual), dolor abdominal (19%, 0.74 casos por paciente anual) y vómitos (13%, 0.74 casos por paciente anual) (44).

Sobredosis

No ha sido determinada la dosis máxima de etanercept en humanos. Se han realizado estudios de toxicidad en monos a dosis de hasta 30 veces de la dosis utilizada en humanos y no se han evidenciado dosis tóxicas. Tampoco se ha observado dosis tóxica en los estudios clínicos realizados con etanercept. Se han administrado cuatro

dosis únicas de hasta 60 mg/m^2 a pacientes voluntarios sanos en un estudio de endotoxemia sin evidencia de dosis tóxicas. La dosis más alta evaluada en pacientes con artritis reumatoidea fue de cuatro administraciones de 60 mg/m^2 , seguidas de dosis subcutáneas de 60 mg/m^2 (aproximadamente 25 mg) dos veces por semana. En un experimento de artritis reumatoidea, un paciente se administró equivocadamente 62 mg de etanercept por vía subcutánea durante tres semanas sin presentar efectos adversos (44).

4. Propiedades Farmacológicas

4.1 Propiedades Farmacodinámicas

El etanercept se une específicamente al factor de necrosis tumoral (TNF) y bloquea su interacción con los receptores TNF en la superficie celular. El factor de necrosis tumoral es una citosina natural, que participa en respuestas inflamatorias e inmunes normales. Juega un papel importante en procesos inflamatorios de la artritis reumatoidea (AR), en artritis reumatoidea juvenil (ARJ) y en la patología articular resultante. Se han encontrado niveles elevados del TNF en el líquido sinovial de pacientes con AR (44).

Existen de forma natural dos tipos de receptores para el TNF, una proteína de 55 kilodalton y una de 75 kilodalton, los cuales se encuentran como moléculas monoméricas en membranas celulares y en forma soluble. La actividad biológica del TNF es dependiente de la unión al receptor en la membrana celular (44).

El etanercept es una forma soluble y dimérica del receptor TNF p75, que puede unirse con dos moléculas de TNF. Esto inhibe la actividad del TNF *in vitro* y se ha demostrado que afecta modelos animales de inflamación, incluyendo artritis inducida por murina y colágeno. Esta molécula inhibe la unión del alfa-TNF y beta-TNF a los receptores en la membrana celular, dando como resultado un TNF biológicamente inactivo (44).

El etanercept puede modular respuestas biológicas que son inducidas o reguladas por el TNF, las cuales incluyen la adhesión de moléculas responsables de la migración de leucocitos (44).

4.2 Propiedades Farmacocinéticas

Después de la administración subcutánea de 25 mg de etanercept a tres pacientes con artritis reumatoidea, se determinó una vida media de 115 horas (98-300 horas) con un clearance de 89 mL/hr; una concentración sérica máxima (C_{max}) de 1.2 mcg/mL (rango de 0.6-1.5 mcg/mL) y un tiempo C_{max} de 72 horas (rango de 48 a 96 horas) (44).

Después de dosis repetidas de etanercept en pacientes con artritis reumatoidea (n=25) durante 6 meses con 25 mg dos veces por semana, el nivel medio observado fue de 3.0 mcg/mL (rango de 1.7 a 5.6 mcg/mL). Según datos disponibles, los pacientes individuales pueden experimentar un incremento de dos a cinco veces los niveles séricos con las dosis repetidas. Las concentraciones séricas en pacientes con AR no han sido medidos durante períodos de dosificación que excedan los seis meses (44).

Los parámetros farmacocinéticos no fueron diferentes entre hombres y mujeres, y no varían por la edad en pacientes adultos. Estudios farmacocinéticos informales han examinado los efectos de daño hepático o renal o las interacciones con metotrexate (44).

En pacientes pediátricos con ARJ (edades de 4 a 17 años), a los cuales se les administró 0.4 mg/kg de etanercept durante un tiempo de hasta 18 semanas, la concentración sérica después de dosis repetidas fue de 2.1 mcg/mL, con un rango de 0.7-4.3 mcg/mL. Los datos preliminares sugieren que el clearance del etanercept es escasamente reducido en niños de 4 a 8 años. No se han estudiado niños menores de 4 años (44).

4.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico del etanercept o sus efectos en la fertilidad. Se han realizado estudios de mutagénesis in vitro e in vivo y no se ha tenido evidencia de actividad mutagénica (44).

Artritis reumatoidea en adultos:

La seguridad y eficacia del etanercept, fue evaluada en dos estudios controlados, randomizado y de doble ciego (44).

El primer estudio evaluó 234 pacientes con artritis reumatoidea activa, con edades entre 18 años o más, a quienes les falló la terapia de una hasta cuatro drogas antirreumáticas (hidroxicloroquina, oro oral o inyectable, metotrexate, azatioprina, D-penicilamina, sulfasalazina); ≥ 12 con articulaciones débiles, ≥ 10 con articulaciones hinchadas, ambos con ESR ≥ 28 mm/h, CRP > 2.0 mg/dL, o con rigidez matutina por ≥ 45 minutos. Se administraron dosis de 10 ó 25 mg de etanercept o placebo, por vía subcutánea, dos veces a la semana por 6 meses consecutivos (44).

El segundo estudio evaluó a 89 pacientes con criterios de inclusión similares a los del primer estudio, excepto que los individuos del segundo estudio recibían adicionalmente metotrexate durante 6 meses mínimo, con dosis estables por lo menos durante 4 semanas (12.5 a 15 mg/semana); además tenían 6 articulaciones débiles o dolorosas como mínimo. Los individuos de este estudio recibieron dosis de 25 mg de etanercept subcutáneo, dos veces a la semana durante seis meses junto a las dosis estables de metotrexate (44).

El tercer estudio comparó la eficacia del etanercept con el metotrexate en pacientes con artritis reumatoidea activa. Este estudio evaluó 632 pacientes, con edades de ≥ 18 años con artritis reumatoidea activa prematura (duración de la enfermedad de ≤ 3 años), quienes nunca habían recibido tratamiento con metotrexate; con ≥ 12 articulaciones débiles, ≥ 10 articulaciones hinchadas, ambos con ESR ≥ 28 mm/h, CPR > 2.0 mg/dL, o con rigidez matutina de ≥ 45 minutos. Se les administró dosis de 10 mg ó 25 mg de etanercept por vía subcutánea dos veces a la semana por 12 meses consecutivos. Las tabletas de metotrexate (de 7.5 mg/semana hasta un máximo de 20 mg/semana después de las primeras 8 semanas del tratamiento) o las tabletas de placebo se dieron una vez a la semana, en el mismo día de la inyección del placebo o de las dosis de etanercept, respectivamente (44).

Los resultados de los tres estudios se expresaron en porcentaje de pacientes con mejoramiento de la artritis reumatoidea, utilizando para ello los criterios del American College of Rheumatology (ACR) (44).

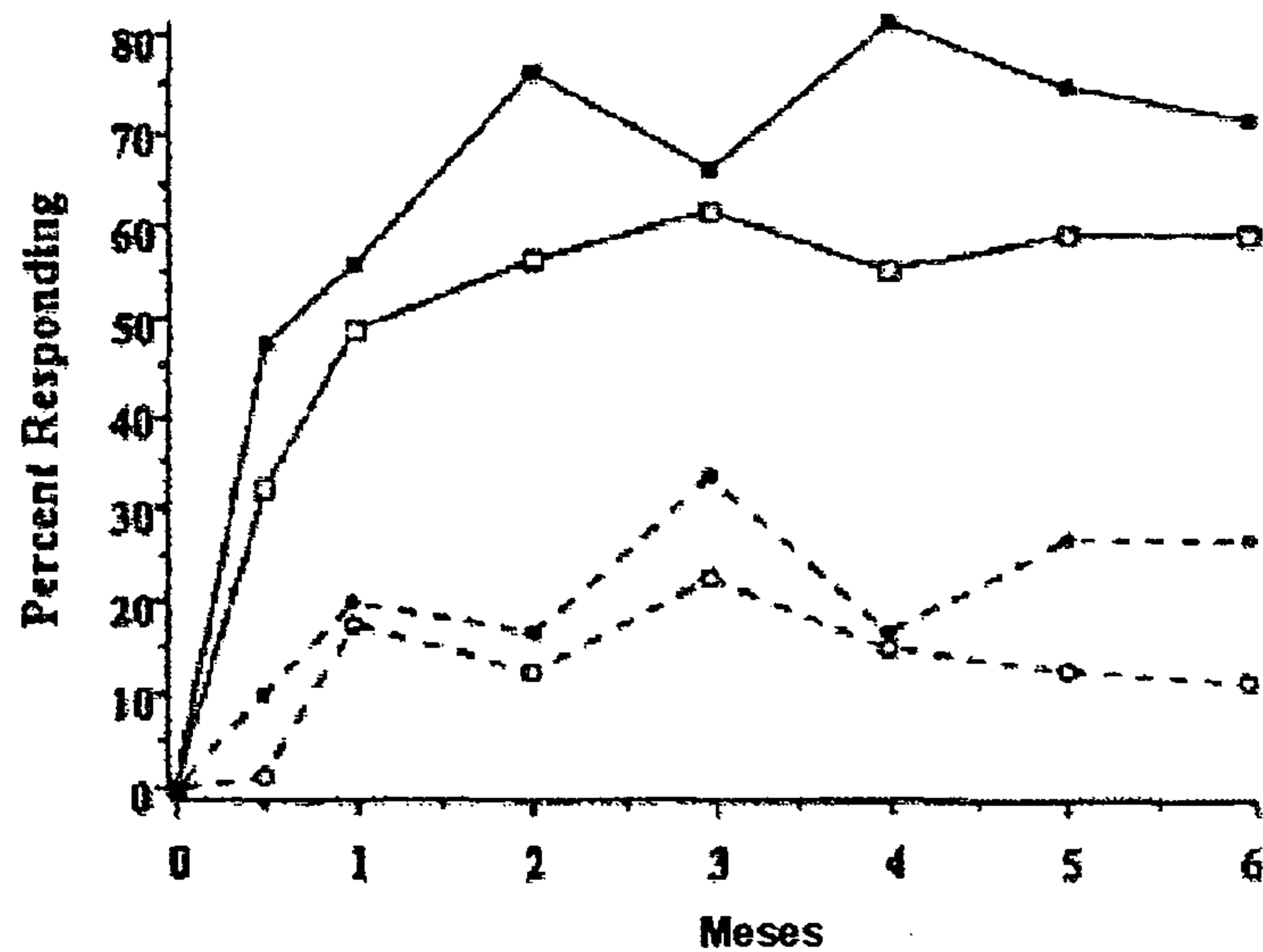
Respuesta Clínica:

El porcentaje de pacientes tratados con etanercept, con respuestas ACR 20, 50, y 70, fueron consistentes en los tres estudios. Los resultados de estos tres estudios se presentan en la siguiente tabla:

Respuestas ACR en Placebo y Estudios controlados (Porcentaje de pacientes)						
	Control Placebo				Control Activo	
	Estudio 1		Estudio 2		Estudio 3	
Respuesta	Placebo N=80	etanercept ^a N=78	MTX/Placebo N=30	MTX/ etanercept ^a N=59	MTX N=217	etanercept ^a N=207
ACR 20						
Mes 3	23%	62% ^b	33%	66% ^b	56%	62%
Mes 6	11%	59% ^b	27%	71% ^b	58%	65%
Mes 12	NA	NA	NA	NA	65%	72%
ACR 50						
Mes 3	8%	41% ^b	0%	42% ^b	24%	29%
Mes 6	5%	40% ^b	3%	39% ^b	32%	40%
Mes 12	NA	NA	NA	NA	43%	49%
ACR 70						
Mes 3	4%	15% ^b	0	15% ^b	7%	13% ^c
Mes 6	1%	15% ^b	0	15% ^b	14%	21% ^c
Mes 12	NA	NA	NA	NA	22%	25%
a. 25 mg etanercept SC dos veces por semana						
b. p<0.01, etanercept vrs. Placebo						
c. p<0.05, etanercept vrs MTX						

Curso de la respuesta ACR 20

- Placebo, estudio I (placebo) □ 25 mg etanercept estudio I (Etanercept)
- Placebo, estudio II (placebo + MTX) ■ 25 mg etanercept estudio II (Etanercept + MTX)



(44).

Las respuestas clínicas entre los pacientes que recibieron etanercept, generalmente aparecieron dentro de 1 a dos semanas después de haber iniciado la terapia y casi siempre ocurrieron por el tercer mes. Una respuesta a la dosis se observó en el primer y tercer estudio; 25 mg de etanercept fue más efectivo que 10 mg (la dosis de 10 mg no se evaluó en el estudio 2). El etanercept fue significativamente mejor que el placebo en todos los criterios ACR además de otras medidas de la artritis reumatoidea que no se incluyen en la respuesta de los criterios ACR, como lo es la rigidez matutina (44).

En el estudio 3, aproximadamente el 10% de los pacientes tratados con etanercept lograron una respuesta clínica mayor, definida como el mantenimiento de la respuesta ACR 70 terminado el período de 6 meses (44).

Los resultados de los componentes de la respuesta de los criterios de ACR del primer estudio se muestran en la siguiente tabla, los cuales fueron similares en el estudio 2 y 3 para pacientes tratados con etanercept (44).

Componentes de la Respuesta de los criterios ACR en Estudio 1				
Parámetro (mediana)	Placebo N=80		Etanercept ^a N=78	
	Datos base	3 meses	Datos base	3 meses *
Número de articulaciones débiles ^b	34.0	29.5	31.2	10.0 ^f
Número de articulaciones hinchadas ^c	24.0	22.0	23.5	12.6 ^f
Asesoría médica ^d	7.0	6.5	7.0	3.0 ^f
Asesoría del paciente ^d	7.0	7.0	7.0	3.0 ^f
Dolor ^d	6.9	6.6	6.9	2.4 ^f
Diability índice ^e	1.7	1.8	1.6	1.0 ^f
ESR (mm/hr)	31.0	32.0	28.0	15.5 ^f
CRP (mg/dL)	2.8	3.9	3.5	0.9 ^f
* Los resultados mostrados a los 6 meses fueron similares				
a. 25 mg etanercept SC dos veces a la semana				
b. Escala 0-71				
c. Escala 0-68				
d. Escala análoga visual; 0=mejor, 10=peor.				
e. Cuestionario de asesoría de salud; 0=mejor, 3=peor; incluye 8 categorías: vestirse y asearse, levantarse, comer, caminar, higiene, estiramiento, apretar y otras actividades.				
f. p<0.01, etanercept vrs. Placebo, basado en un cambio mínimo de porcentaje de la base de datos.				

Tras la discontinuación del etanercept, volvieron a presentarse los síntomas de la artritis, generalmente dentro de un mes. La reintroducción del tratamiento con etanercept, después de discontinuaciones de hasta 18 meses, resultó en las mismas magnitudes de respuesta que los pacientes que recibieron etanercept sin interrupción de la terapia (44).

Un cuestionario de estimación de salud (CES), el cual incluye incapacidad, vitalidad, salud mental, status general de salud y artritis asociada al subdominio de status de salud, fue proporcionado cada tres meses en los que duró el estudio 1 y 3. Cada subdominio del cuestionario fueron mejorados en los pacientes tratados con etanercept (44).

En el estudio 3, los resultados de las medidas de salud fueron valorados por el cuestionario SF-36. Las ocho subescalas del SF-36 fueron combinadas en dos

escalas resumidas, el componente físico y el componente mental. A los 12 meses, los pacientes tratados con 25 mg de etanercept mostraron significativamente mayor mejoramiento en el componente físico, comparado con el grupo con 10 mg de etanercept, pero no en el componente mental (44).

Respuestas Radiográficas

En el estudio No. 3 el daño estructural de las articulaciones fueron mejoradas radiográficamente, expresado como cambio en la forma total y sus componentes, erosión y reducción del espacio de la articulación. Los resultados se muestran en la siguiente tabla. Una diferencia significativa del cambio en la erosión fue observada a los 6 meses y mantenida a los 12 meses (44).

Principales cambios radiográficos durante los 6 y 12 meses en el estudio 3					
		MTX	25 mg etanercept	MTX- etanercept (95% intervalo de confianza)*	Valor P
12 meses	Forma Total	1.59	1.00	0.59 (-0.12, 1.30)	0.11
	Erosión	1.03	0.47	0.56 (0.11, 1.00)	0.002
	Reducción del espacio articular	0.56	0.52	0.04 (-0.39, 0.46)	0.529
6 meses	Forma total	1.06	0.57	0.49 (0.06, 0.91)	0.001
	Erosión	0.68	0.30	0.38 (0.09, 0.66)	0.001
	Reducción del espacio articular	0.38	0.27	0.11 (-0.14, 0.35)	0.585

* 95% intervalo de confianza para las diferencias del cambio de punteo entre el MTX y el etanercept (44).

Curso de Artritis Reumatoidea Juvenil Poliarticular

La seguridad y eficacia del etanercept fue evaluada en un estudio de dos partes de 69 niños con artritis reumatoidea juvenil poliarticular, quienes tenían varios tipos de ataques de esta enfermedad. Se incluyeron pacientes con edades entre los 4 a 17 años con artritis reumatoidea juvenil poliarticular moderada a severamente activa, intratables o intolerantes al metotrexate; los pacientes permanecieron en una dosis estable de un antiinflamatorio no esteroideo y/o prednisona (≤ 0.2 mg/kg/día ó 10 mg máximo). En la primera parte, todos los pacientes recibieron 0.4 mg/kg (máximo de 25 mg por dosis) de etanercept por vía subcutánea dos veces a la semana. En la segunda parte, los pacientes con respuesta clínica al día, 90 fueron elegidos al azar para permanecer con etanercept o para recibir placebo durante cuatro meses, valorados por las fluctuaciones de la enfermedad. Las respuestas fueron medidas por medio del Mejoramiento de la Definición Artritis Reumatoidea Juvenil, la cual se define como $\geq 30\%$ de mejoramiento de por lo menos tres de seis y $\geq 30\%$ de empeoramiento de no más de uno de seis de los criterios de la artritis juvenil reumatoidea, incluyendo articulaciones activas, limitación de movimiento, evaluación global médica y paciente/padre, evaluación funcional y el ESR. La fluctuación de la enfermedad fue definida como un $\geq 30\%$ de empeoramiento en tres de seis criterios de AJR y $\geq 30\%$ de mejoramiento en no más de una de seis criterios de AJR y un mínimo de dos articulaciones activas (44).

En la primera parte del estudio, 51 de 69 (74%) de los pacientes demostraron una respuesta clínica y entraron a la segunda parte (44).

En la segunda parte, 6 de 25 (24%) pacientes que permanecieron con etanercept experimentaron una fluctuación de la enfermedad comparada a 20 de 26 (77%) pacientes que recibieron placebo ($p=0.007$). Desde el inicio de la segunda parte, el tiempo medio a la fluctuación fue ≥ 116 días para pacientes con etanercept y de 28 días para pacientes con placebo. Cada criterio de la ARJ empeoró en el brazo de los pacientes que recibieron placebo y permanecieron estables o mejoraron en el brazo en los que continuaron con etanercept (44).

No se han realizado estudios en pacientes con artritis reumatoidea juvenil poliarticular para evaluar los efectos de la terapia continua de etanercept en aquellos que no

respondieron en tres meses a la terapia de iniciación con etanercept o para evaluar la combinación de etanercept con metotrexate (44).

Inmunogenidad

Los pacientes fueron examinados en diferentes tiempos para anticuerpos por etanercept. Los anticuerpos por etanercept, no neutralizados, se detectaron por lo menos una vez en el 16% de los pacientes adultos con artritis reumatoidea. Aparentemente no existe correlación en el desarrollo de anticuerpos en la respuesta clínica o en los efectos adversos. Los resultados fueron similares en los pacientes con artritis reumatoidea juvenil con los observados en pacientes adultos con artritis reumatoidea tratados con etanercept. Se desconoce la inmunogenidad a largo plazo del etanercept (44).

Los datos reflejan el porcentaje de pacientes con resultados que fueron considerados positivos para anticuerpos por etanercept en un ensayo de Elisa, y son altamente dependientes en la sensibilidad y especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia observada para anticuerpos positivos en un ensayo pueden estar influenciados por varios factores, incluyendo la manipulación de la muestra, medicamentos concomitantes y enfermedades subyacentes. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos por etanercept con la incidencia de anticuerpos por otros productos puede ser confusa (44).

5. Datos Farmacéuticos

5.1 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de incompatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros (34).

5.2 Precauciones especiales de conservación

Debe refrigerarse entre 2-8°C (36-46°F). No congelar (44).

Administrar la solución lo más pronto posible después de reconstituida. Si no se utiliza inmediatamente, debe almacenarse en el vial a 2-8°C (36-46°F) por hasta 6 horas.

Cualquier solución de etanercept que no haya sido utilizada dentro de las seis horas después de reconstituido debe descartarse, ya que no puede asegurarse la estabilidad y esterilidad del producto (44).

5.3 Naturaleza y contenido del envase

Se distribuye en una caja conteniendo cuatro viales de etanercept. Cada dosis contiene un vial de 25 mg de dosis única de etanercept, una jeringa precargada con agua para inyección (1 mL de agua bacteriostática estéril para inyección USP, que contiene 0.9% de alcohol bencílico), un émbolo y dos toallitas con alcohol (44).

Cada vial es de vidrio transparente (4ml, vidrio tipo I) con tapones de goma, cápsulas de aluminio y cápsulas flip-off de plástico. Las jeringas son de vidrio tipo I con agujas de acero inoxidable (34).

5.4 Instrucciones de uso /manipulación

El etanercept es un producto destinado para uso bajo prescripción y supervisión médica. Los pacientes pueden administrárselo por sí mismos únicamente cuando sea apropiado y debe tener seguimiento de su médico, como sea necesario, después de haberle dado un adiestramiento adecuado de cómo medir correctamente la dosis y la técnica de inyección (44).

Nota: la cubierta de la aguja de la jeringa del diluyente contiene hule natural (latex), el cual no debe manejarse por personas sensibles a esta sustancia (44).

El etanercept debe reconstituirse asépticamente con 1 mL de agua estéril bacteriostática para inyección USP (0.9% de alcohol bencílico), proporcionando 1 mL de solución con 25 mg de etanercept. Durante la reconstitución de etanercept, el diluyente debe ser inyectado lentamente dentro del vial. Puede producirse espuma, lo cual es normal. Para evitar el exceso de espuma, no agite vigorosamente. El contenido debe moverse delicadamente en forma de remolino mientras éste se disuelve. Generalmente, la disolución de etanercept toma menos de 10 minutos. La solución reconstituida debe ser clara e incolora y debe utilizarse dentro de 6 horas (44).

Debe inspeccionarse visualmente la solución por posibles partículas o decoloración antes de administrarse. La solución no debe utilizarse si se produjera decoloración, turbidez o si hubiera partículas. Extraer la solución del vial con la jeringa, tomando únicamente la dosis que va a administrarse. Puede quedar espuma o burbujas en el vial (44).

No debe añadirse ningún otro medicamento a la solución que contiene etanercept y no debe reconstituirse con otros diluyentes. No filtrar la solución reconstituida durante la preparación o administración (44).

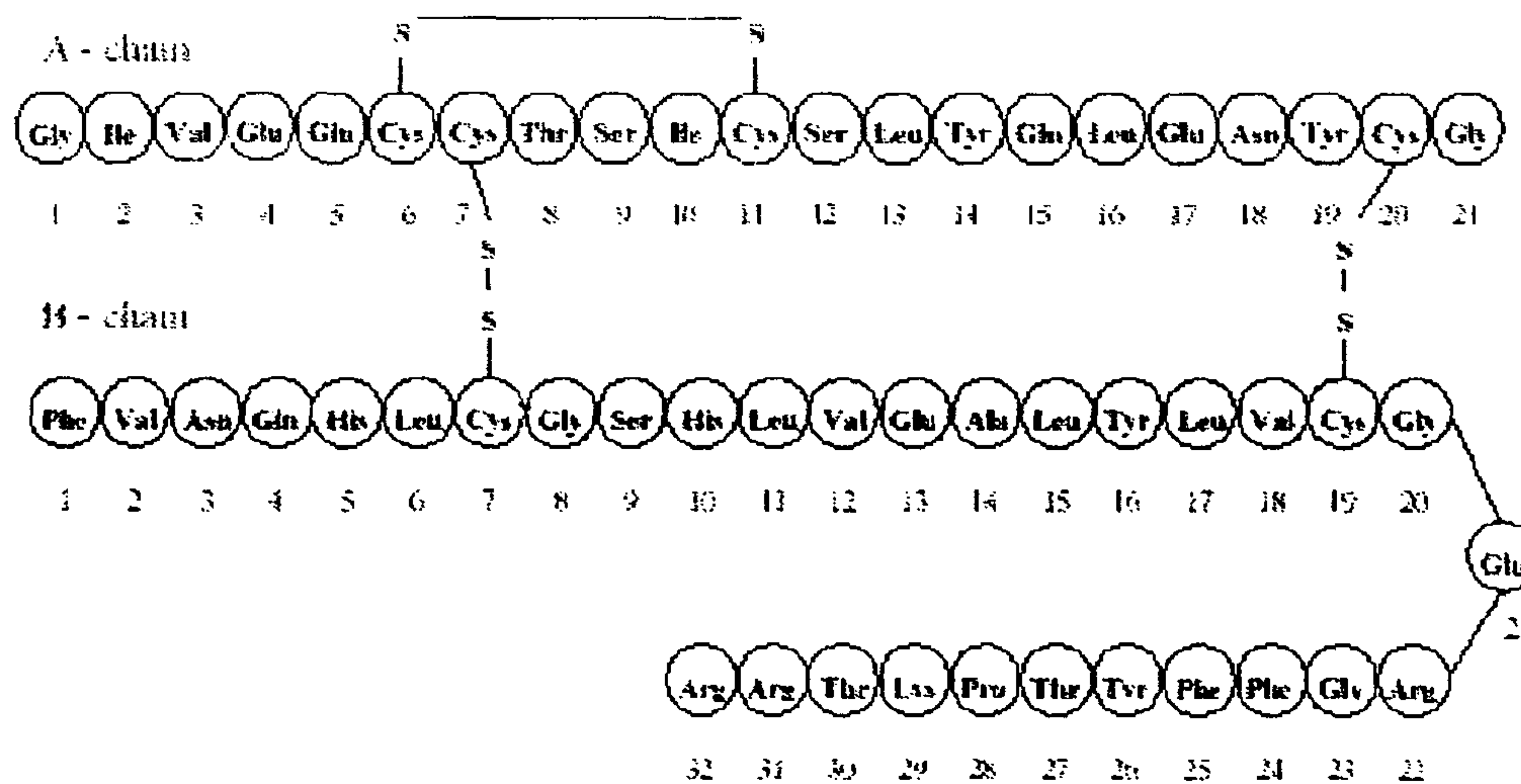
Alternar los sitios de inyección (muslo, abdomen, parte superior del brazo). Las nuevas inyecciones deben hacerse por lo menos a una pulgada de los sitios de inyección ya utilizados, nunca administrar en áreas que tengan la piel delicada, herida, enrojecida o rígida (44).

Si alguna persona se administra etanercept por sí misma, debe capacitarse en técnicas de inyección y en la medición de la dosis para asegurar la administración apropiada de etanercept, así como el desecho correcto de jeringas y agujas y advertir que no deben reutilizarse. La primera inyección debe ejecutarse bajo supervisión de un profesional de la salud calificado. Debe asesorarse a las personas que utilicen personalmente la vía subcutánea (44).

- f. Texto de la Ficha Técnica común a todas las especialidades farmacéuticas que contienen:

INSULINA GLARGINA

La inyección de insulina glargina (origen RDNA) es una solución estéril de insulina glargina para usarse como una inyección. La insulina glargina es una insulina humana análoga recombinada de acción larga (hasta 24 horas de duración de acción), agente que baja la glucosa de la sangre parenteral. Es producido por tecnología de ADN recombinado utilizando un laboratorio no patogénico linaje de *Escherichia coli* (k12) como el organismo de producción. La insulina glargina difiere de la insulina humana en que el aminoácido asparagina en la posición A21 es reemplazado por glicina y dos argininas son agregadas a la Terminación C de la cadena B. Químicamente es 21^a- Glu-30Ba-L-Arg-30Bb-L-Arg-insulina humana y tiene la fórmula empírica C₂₆₇H₄₀₄N₇₂O₇₈S₆ y una peso molecular de 6063. Tiene la siguiente fórmula estructural (56).



1. Marcas / Titular de las especialidades

Lantus / Aventis

2. Forma Farmacéutica

La insulina glargina consiste de insulina glargina disuelta en un fluido acuoso claro. Cada mililitro contiene 100 IU (3.6378) de insulina glargina, 30 mcg. de zinc, 2.7mg de m-cresol, 20 mg de glicerol y 85% de agua para inyección. El pH es ajustado al adicionar soluciones acuosas de ácido clorhídrico e hidróxido de sodio. La insulina glargina tiene un pH aproximado de 4 (56).

Esta disponible en viales de 5mL, 10 mL y ampollas de 3mL en paquetes de 5 ampollas (56).

Las ampollas son para uso solo en la jeringa Optipen, una jeringa para la aplicación de insulina (56).

3. Datos Clínicos

3.1 Indicaciones Terapéuticas

Tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con diabetes mellitus tipo 1 o en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 que requieren insulina basal de larga acción para el control de hiperglucemia (56).

3.2 Posología y forma de administración

Está indicada para una administración subcutánea por la noche. Su potencia es aproximadamente la misma de la insulina humana. Tiene perfil de disminución de glucosa de hasta 24 horas, que permite una dosificación diaria (56).

Como en todas las insulinas, el sitio de la inyección y su área (abdomen, muslo y deltoide) debe de ser rotado de una inyección a otra (56).

Según estudios clínicos, no hubo diferencia relevante en la absorción de la insulina glargina, luego de la administración subcutánea abdominal, la del muslo y la deltoidal. Al igual que todas las insulinas, la razón de absorción, y por consiguiente el principio y la duración de la acción pueden ser afectados por ejercicios y otras variables (56).

La insulina glargina no es para el tratamiento de cetoacidosis diabética. Para este tratamiento es preferida una insulina subcutánea de acción corta (56).

Iniciación de la terapia

En un estudio clínico a pacientes de insulina que ignoraban tener diabetes tipo 2 y que habían sido tratados con otras drogas antidiabéticas, se aplicó inicialmente insulina glargina en una dosis promedio de 10 IU por día, y paulatinamente ajustada a una dosis promedio de 2 a 100 IU según la necesidad del paciente (56).

Si se cambia de un régimen de insulina intermedia o de larga acción, a uno con insulina glargina, puede ser necesario ajustar la cantidad y el tiempo de cualquier droga oral antidiabética. En estudios clínicos se transfirieron pacientes de una dosis diaria de insulina NPH humana o insulina humana ultralenta a una dosis diaria de insulina glargina; la dosis inicial usualmente no se cambió. Sin embargo, cuando se transfirieron pacientes de dos dosis diarias de insulina humana NPH a insulina glargina una vez por la noche para reducir el riesgo de hipoglucemia, la dosis inicial (IU) fue reducida aproximadamente un 20% (comparado al total diario (IU) de la insulina humana NPH) dentro de la primera semana de tratamiento y luego ajustada basándose en la respuesta del paciente (56).

Se recomienda un programa rígido de monitoreo metabólico durante la transferencia y en las primeras semanas de ésta. La cantidad y el tiempo de la insulina de corta acción o de acción rápida análoga, quizá debe de ser ajustada, sobretudo en pacientes que han adquirido anticuerpos a la insulina humana y que necesitan altas dosis de insulina, o los que requieren de insulina análoga. Estos ajustes de insulina glargina, de otras insulinas o de drogas antidiabéticas orales pueden ser requeridos; por ejemplo, si el peso o el estilo de vida del paciente cambia u otras circunstancias influyen para aumentar la susceptibilidad a la hipoglucemia o la hiperglicemia. La dosis también puede ser ajustada durante enfermedades que incurran durante el tratamiento (56).

Preparación y manejo

Debe inspeccionarse visualmente antes de su administración, siempre que la solución y el recipiente lo permita. La insulina glargina solamente debe ser usada si la solución es clara e incolora y sin partículas visibles (56).

La jeringa no debe contener ningún otro producto medicinal o residuo (56).

No debe de ser diluida o mezclada con cualquier otra insulina o solución (56).

Para la versión de la ampolla: Si el Optipen uno no funciona, debe ser transferida a una jeringa de 100 U e inyectarla (56).

Debe administrarse subcutáneamente una vez al día por la noche antes de dormir a pacientes de 6 años en adelante. En las áreas de inyección (abdomen, muslo y deltoide) la aplicación de la inyección debe rotar de una inyección a otra (56).

Uso Pediátrico

Puede ser administrada a pacientes pediátricos de 6 años en adelante. La administración a pacientes menores de 6 años aun no ha sido estudiada (56).

Uso geriátrico

Se comparó la insulina glargina y la NPH en estudios clínicos controlados. 593 de 3890 pacientes con diabetes tipo 1 y 2 eran mayores de 65 años de edad. La única diferencia en la seguridad o efectividad en esta subpoblación comparada a la población entera fue una alta incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes tratados con ambas insulinas (56).

En pacientes diabéticos de edad mayor, la dosis inicial, los incrementos de dosis y el mantenimiento de la dosificación debe de conservarse para evitar reacciones hipoglucémicas. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en las personas de edad mayor (56).

No hay información farmacocinética sobre el efecto en la edad, la raza y el género. Sin embargo en pruebas clínicas controladas a adultos (n=349) y a pacientes pediátricos (n=349), la edad, la raza y el género no mostró diferencias en la seguridad y la eficacia entre la insulina glargina y la insulina humana NPH (56).

Obesidad

En pruebas clínicas, en donde se incluyeron pacientes con Índice de Masa Corporal (IMC) de hasta 49.6 kg./m², los análisis de los subgrupos basados en IMC no mostraron ninguna diferencia en seguridad y eficacia entre la insulina glargina y la insulina humana NPH (56).

Deterioro Renal

EL efecto de insuficiencia renal en la farmacocinética de insulina glargina no ha sido estudiada. Sin embargo algunos estudios con insulina humana han demostrado niveles de circulación en aumento de insulina en pacientes con insuficiencia renal. Un cuidadoso monitoreo de glucosa y ajustes de la dosis de insulina incluyendo la glargina, pueden ser necesarios en pacientes con disfunción renal (56).

3.3 Contraindicaciones

Está contraindicada en pacientes sensibles a la insulina glargina o alguno de sus excipientes (56).

3.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La insulina glargina no está indicada para administración intravenosa. La duración prolongada de la actividad de la insulina glargina depende de la inyección en el tejido subcutáneo. La administración intravenosa de la dosis subcutánea usual puede dar como resultado una severa hipoglucemia (56).

No debe ser diluida o mezclada con alguna otra insulina o solución. Si es diluida o mezclada, la solución puede ponerse turbia y el perfil farmacocinético/farmacodinámico de la insulina glargina y (o) la insulina mezclada puede ser alterada en una manera impredecible. Cuando la insulina glargina y la

insulina humana regular fueron mezcladas inmediatamente antes de ser inyectadas en perros se pudo observar un retraso en el principio de acción y en el tiempo para el efecto máximo. La biodisponibilidad total de la mezcla también fue levemente reducida comparada a inyecciones separadas de insulina glargina y de insulina humana regular (56).

Como en todas las preparaciones de insulina, el curso de tiempo de acción de la insulina glargina puede variar en diferentes individuos o en diferentes tiempos en los mismos individuos y la proporción de absorción depende del suministro de sangre, la temperatura, y la actividad física (56).

La insulina puede causar retención de sodio y edema, particularmente si no hay el control de metabolismo es improvisado al intensificar la terapia de la insulina (56).

Hipoglucemia

La Hipoglucemia es el efecto adverso más común. Como en todas las insulinas, la realización de la hipoglucemia puede diferir entre varias de las formulaciones de la insulina (56).

Los primeros síntomas de advertencia de la hipoglucemia pueden ser diferentes o menos pronunciados bajo ciertas condiciones, como en largas duraciones de diabetes, mal de nervio diabético, el uso de medicamentos como los beta bloqueantes, o controles de diabetes intensificados. Todas estas situaciones pueden resultar en hipoglucemia severa (y posible pérdida de la conciencia) a pacientes concientes de tener antecedentes de hipoglucemia (56).

Los casos de hipoglucemia dependen del perfil de acción de las insulinas usadas y pueden por lo tanto, cambiar cuando el régimen del tratamiento es modificado. Pacientes que fueron cambiados de dos dosis de insulina NPH al día a una dosis diaria de insulina glargina debieron de reducir la dosis de glargina a un 20% de su previa dosis diaria de insulina NPH para reducir el riesgo de hipoglucemia (56).

EL efecto prolongado de la insulina glargina subcutánea puede retrasar la recuperación de una hipoglucemia (56).

En un estudio clínico, los síntomas de hipoglucemia o la respuesta de hormona contraregulatoria fueron similares luego de la insulina glargina y de la insulina humana regular, ambas en sujetos saludables y en pacientes con diabetes tipo 1 (56).

Deterioro renal

No se han hecho estudios en pacientes con diabetes y deterioro renal, los requerimientos de insulina glargina pueden ser disminuidos por el reducido metabolismo de la insulina, similar a las encontradas con otras insulinas (56).

Deterioro Hepático

No se han hecho estudios en pacientes con diabetes y deterioro hepático, los requerimientos de insulina glargina pueden ser disminuidos debido a la reducida capacidad para gluconeogénesis y metabolismo de insulina, similar a observaciones con otras insulinas (56).

Reacciones alérgicas

Como en cualquier terapia de insulina, puede ocurrir lipodistrofia en el lugar de la inyección y en la absorción retrasada de insulina. Otras reacciones que se pueden crear en el lugar en donde se coloca la inyección son enrojecimiento de la piel, dolor, picazón, urticaria, e hinchazón. La rotación continua del lugar de inyección puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. La mayoría de las reacciones menores a la insulina usualmente pasan de unos días a cinco semanas (56).

Se ha reportado dolor en el lugar de inyección más frecuentemente con insulina glargina que con insulina humana NPH (2.7% de insulina glargina contra 0.7% de NPH). Los reportes de dolor en el lugar de inyección fueron usualmente ligeros y no dieron como resultado la discontinuación de la terapia (56).

Es rara la reacción inmediata a algún tipo de alergia. Este tipo de reacciones pueden estar asociados a reacciones de la piel generalizadas, andioedema, broncoespasmos, hipertensión o shocks y pueden poner en peligro la vida (56).

3.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Varias sustancias afectan el metabolismo de la glucosa y pueden requerir ajuste de dosis de insulina y monitoreo particular (56).

Los siguientes son ejemplos de sustancias que pueden reducir el efecto de la insulina: corticosteroides, danazol, diuréticos, agentes simpaticomiméticos (e.g., epinefrina, albuterol, terbutalina), isoniazidos, derivados de fenotiazina, somatropina, hormonas tiroideas, estrógenos, progestágenos (e.g. anticonceptivos orales) (56).

Los siguientes son ejemplos de sustancias que pueden aumentar el efecto de la insulina y aumentar la susceptibilidad a la hipoglucemia: antidiabéticos orales, inhibidores de la ECA, disopiramida, fibratos, fluoxetina, inhibidores de la MAO, propoxifeno, salicilatos, análogos de somatostatina (e.g., octreótido), antibióticos sulfonamidas (56).

Los bloqueadores beta, clonidina, sales de litio y el alcohol pueden potenciar o disminuir el efecto de la insulina. La pentamidina puede causar hipoglucemia, que algunas veces puede ser seguida por hiperglicemia (56).

Bajo la influencia de productos medicinales simpatolíticos como los bloqueadores beta, clonidina, guanetidina, y reserpina, los signos de hipoglucemia pueden ser reducidos o ausentes (56).

3.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

Categoría C. Se han realizado estudios de reproducción subcutánea y teratogénicos con insulina glargina e insulina humana regular en ratas y conejos del Himalaya. La droga se administró a ratas hembras antes de aparearse, durante el apareamiento, y durante todo el embarazo con dosis de hasta 0.36mg./kg./día (7 veces la dosis inicial recomendada para humanos 10 UI (0.008mg/kg/día) basado en mg/m^2). En conejos, se administraron dosis de 0.072mg/kg/día, (2 veces la dosis inicial recomendada en humanos), durante la organogénesis. EL efecto de la insulina glargina generalmente no difiere de la observada con insulina humana regular en ratas y conejos. Sin embargo

en los conejos, cinco fetos de dos litros de dosis altas mostraron dilatación de los ventrículos cerebrales. La fertilidad y el desarrollo temprano del embrión fue normal (56).

No se han realizado estudios clínicos controlados del uso de insulina glargina en mujeres embarazadas. Es esencial para pacientes con diabetes o con un historial de diabetes gestacional el mantener buen control metabólico antes del embarazo y durante éste. Los requerimientos de insulina pueden ser reducidos durante el primer trimestre, generalmente aumentan durante el segundo y el tercer trimestre, y rápidamente declinan luego del parto. Esta droga debe usarse durante el embarazo si es sumamente necesaria (56).

Lactancia

Se desconoce si la insulina glargina es excretada en cantidades significantes en la leche materna. Muchas drogas incluyendo la insulina humana, son excretadas en la leche humana. Por esta razón, se deben tomar precauciones cuando se administre insulina glargina a mujeres que dan de lactar a sus hijos. La mujer lactante puede requerir ajustes en su dosis de insulina y en su dieta (56).

3.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

La capacidad de concentración y de reacción del paciente puede verse afectada a consecuencia de una hipoglucemia o una hiperglucemia o, por ejemplo, como consecuencia de un trastorno visual. Esto puede ser causa de riesgo en situaciones en que estas capacidades sean de especial importancia (como conducir un automóvil o manejar maquinaria) (36).

Debe advertirse a los pacientes que adopten precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos pacientes con ausencia o reducción de la capacidad para percibir los síntomas de aviso de hipoglucemia, o que padecen episodios frecuentes de hipoglucemia. Deberá considerarse la conveniencia de conducir o manejar maquinaria en estas circunstancias (36).

3.8 Reacciones adversas

Los eventos adversos comúnmente relacionados con insulina glargina incluye reacciones alérgicas; en el lugar de inyección puede producir lipodistrofia, prurito y salpullido; hipoglucemia (56).

La hipoglucemia es por lo general el efecto indeseable más frecuente de la terapia con insulina, puede producirse si la dosis de insulina es muy elevada en relación con las necesidades de la misma. La crisis hipoglucémicas graves, especialmente si muestran un patrón recurrente, pueden producir lesiones neurológicas. Los episodios hipoglucémicos prolongados o graves pueden tener un desenlace fatal (36).

En estudios clínicos en pacientes adultos, hubo mayor incidencia de pacientes (2.7%) tratados de emergencia por molestias en el área en donde se colocó la inyección, comparado con pacientes (0.7%) tratados con insulina NPH. Los reportes de dolor en el área de la inyección fueron usualmente de molestia ligera y no provocaron la discontinuación de la terapia. Otros casos tratados por molestias en el área de la inyección ocurrieron de igual manera con la insulina glargina y la humana NPH (56).

Al igual que con cualquier terapia insulínica, se puede producir una lipodistrofia en el punto de inyección que retrase la absorción local de la insulina. En ciertos estudios clínicos, con regímenes que incluían insulina glargina, se observó lipohipertrofia en el 1 al 2% de los pacientes, mientras que la lipoatrofia fue infrecuente. La rotación continua del punto de inyección dentro de una misma área de inyección puede ser útil para reducir o evitar estas reacciones (36).

En estudios clínicos fue evaluada la retinopatía, por medio de eventos retinales adversos reportados y fotografías fundus. El número de eventos retinales adversos reportados para grupos tratados con insulina glargina y NPH fue similar en pacientes con diabetes tipo 1 y 2. La progresión de retinopatía fue investigada por fotografías fundus usando un protocolo derivado de Los Primeros Estudios del Tratamiento de la Retinopatía Diabética (ETDRS, por sus siglas en inglés). En un estudio clínico que involucra pacientes con diabetes tipo 2, hubo diferencia en el número de sujetos con una progresión igual o mayor al paso 3 en la escala del ETDRS sobre un período de 6 meses según las fotografías fundus (7.5% del grupo de insulina glargina contra 2.7% del grupo tratado con NPH.). La relevancia completa de este descubrimiento aislado no

puede ser determinado debido al pequeño número de pacientes involucrados, el corto periodo consecutivo, y el hecho de que este descubrimiento no fue observado en otros estudios clínicos (56).

La administración de insulina puede dar lugar a la formación de anticuerpos antiinsulina. En ciertos estudios clínicos se observaron anticuerpos que presentaban reacción cruzada con la insulina humana y la insulina glargina, con la misma frecuencia tanto en los grupos de tratamiento con insulina NPH como con insulina glargina. En raras ocasiones, la presencia de estos anticuerpos antiinsulina puede precisar un ajuste de la dosis de insulina para corregir una tendencia a la hiper o a la hipoglucemia (36).

Raras veces la insulina puede ocasionar retención de sodio y edema, especialmente si se corrige un control metabólico previo deficiente, con un tratamiento insulínico intensivo (36).

Sobredosis

El exceso de insulina relativo a la toma de alimentos, del consumo de energía, o ambos, puede llevar a una hipoglucemia severa o de largo tiempo y de tratamiento de por vida. Los episodios ligeros de hipoglucemia pueden ser tratados usualmente con carbohidratos orales. Pueden ser necesarios ajustes de la dosis, patrones de comida o ejercicio (56).

Los episodios más severos, que llevan a coma, ataques, o deterioro neurológico pueden tratarse con glucagón intramuscular, subcutáneo o glucosa concentrada intravenosa. Luego de una aparente recuperación clínica de hipoglucemia, puede necesitarse observación continua y toma de carbohidratos adicionales para evitar la recurrencia de la hipoglucemia (56).

4. Propiedades Farmacológicas

4.1 Propiedades Farmacodinámicas

La acción primaria de la insulina, incluyendo la insulina glargina, es la regulación del metabolismo de la glucosa. La insulina y sus análogos bajan el nivel de glucosa en la sangre al estimular la recaptación periférica de glucosa, especialmente por el músculo

esquelético y grasa del cuerpo, y al inhibir la producción de glucosa hepática. La insulina inhibe la lipólisis en los adipocitos, inhibe la proteólisis y mejora la síntesis de proteínas (56).

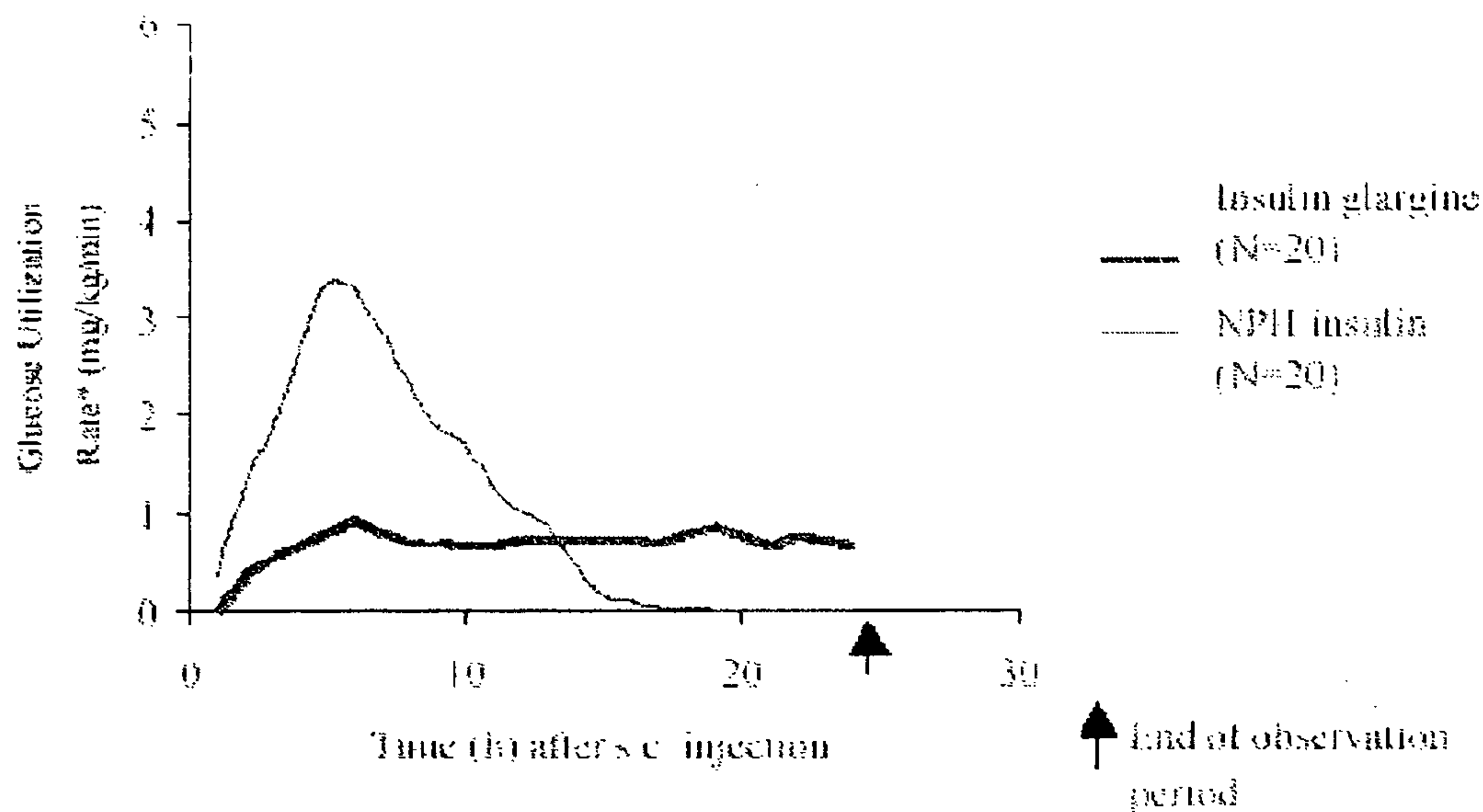
El tiempo de acción más largo (hasta 24 horas) de la insulina glargina es directamente relacionado al rango lento de absorción y dura una administración subcutánea diaria. El tiempo de acción de las insulinas incluyendo la glargina, puede variar entre individuos (56).

La insulina glargina es una insulina humana análoga que ha sido diseñada para tener solución acuosa baja en un pH neutral. A pH 4, como en la inyección de insulina glargina es completamente soluble. Luego de que se coloca la inyección en el tejido subcutáneo, la solución ácida es neutralizada, formándose microprecipitaciones de las que se liberan lentamente pequeñas cantidades de insulina glargina, dando como resultado un perfil constante de concentración/tiempo de 24 horas sin un pico pronunciado. Este perfil permite una dosis diaria como a un paciente de insulina basal (56).

En estudios clínicos, los efectos de bajar el nivel de la glucosa en una base molar (i.e. cuando es dado en las mismas dosis) de la insulina glargina intravenosa son aproximadamente los mismos que los de la insulina humana. En estudios de la unión euglicémica en objetos de salud o en pacientes con diabetes tipo 1, la acción de la insulina glargina subcutánea fue más lenta que la de la insulina NPH humana. El perfil del efecto de la insulina glargina fue relativamente constante sin pico pronunciado y la duración de su efecto fue más prolongado comparado a la insulina humana NPH (56).

La siguiente figura muestra los resultados de un estudio a pacientes con diabetes tipo 1, luego de 24 horas de la inyección. EL tiempo intermedio entre la inyección y el efecto farmacológico fue de 14.5 horas (alcance: 9.5 a 19.3 horas) para la insulina humana NPH y 24 horas (alcance: 10.8 a mas de 24 horas) (24 horas fueron el final del período de observación) para insulina glargina (56).

Perfil de Actividad en Pacientes con Diabetes Tipo 1



*Determinado por cantidad de glucosa infundida para mantener niveles de la glucosa de plasma (cada hora significa valores); indicativo de actividad de insulina.

Variabilidad entre paciente (CV, coeficiente de variación), insulina glargina 84% y NPH 78% (56).

Diabetes Tipo 1- adulto

En dos estudios clínicos al azar (estudios A y B) se escogieron pacientes con diabetes tipo A al azar (estudio A; n=585 y B; n=534) para el tratamiento con insulina glargina, una vez al día o insulina humana NPH, con una o dos dosis diarias, tratados durante 28 semanas. La insulina humana regular fue administrada antes de cada comida, mientras que la insulina glargina se administró a la hora de dormir. La insulina humana NPH fue administrada una vez al día (en la noche o en la mañana) y únicamente por la noche cuando eran aplicadas dos diarias. En otro estudio clínico al azar (Estudio C), se trataron pacientes con diabetes tipo 1 (n=619) por 16 semanas con un regimen basal de insulina en bolus, en donde insulina lispro fue usada antes de cada comida. La insulina glargina fue administrada una vez al día a la hora de dormir y la insulina

humana NPH fue administrada una o dos veces al día. En estos estudios, la insulina glargina y la NPH tuvieron un efecto similar en la glucohemoglobina con una respuesta similar de hipoglucemia (56).

Diabetes mellitus Tipo 1-Adulto

	Estudio A		Estudio B		Estudio C	
Duración del tratamiento	28 semanas		28 semanas		16 semanas	
Combinación del tratamiento	Insulina regular		Insulina regular		Insulina lispro	
	Insulina glargina	NPH	Insulina glargina	NPH	Insulina glargina	NPH
Número de sujetos tratados	292	293	264	270	310	309
GHb						
Endstudy Mean	8.13	8.07	7.55	7.49	7.53	7.6
Cambio principal de los datos base	+0.21	+0.10	-0.16	-0.21	-0.07	-0.08
Insulina glargina-NPH	+0.11		+0.05		+0.01	
95% CI para la diferencia de tratamiento	Q-0.03; +0.24)		(-0.08; +0.19)		(-0.11; +0.13)	
Dosis de Insulina basal						
Endstudy Mean	19.2	22.8	24.8	31.3	23.9	29.2
Cambio principal de los datos base	-1.7	-0.3	-4.1	+1.8	-4.5	+0.9
Dosis total de insulina						
Endstudy Mean	46.7	51.7	50.3	54.8	47.4	50.7
Cambio principal de los datos base	-1.1	-0.1	+0.3	+3.7	-2.9	+0.3
Fasting blood glucose (mg/dL)						
Endstudy Mean	146.3	150.8	147.8	154.4	144.4	161.3
Cambio principal de los datos base	-21.1	-16.0	-20.2	-16.9	-29.3	-11.9

(56).

Diabetes tipo 1 pediátrica

En un estudio clínico al azar (Estudio D), se trataron pacientes pediátricos (de 6 a 15 años de edad) con diabetes tipo 1 (n=349) durante 28 semanas, con bolus de insulina humana regular, administrada antes de cada comida; mientras que la insulina glargina se administró una vez al día en la noche y la insulina NPH una o dos veces al día. Se observaron efectos similares en la glucosa de hemoglobina y en la incidencia de hipoglucemia (56).

Diabetes Tipo 2 – adulto

En un estudio clínico al azar (Estudio E) (n= 570), se evaluó la insulina glargina durante 52 semanas como parte de un régimen de una terapia de combinación con insulina y agentes antidiabéticos orales (sulfonilurea, metformina, acarbosa, o combinaciones de estas drogas). La insulina glargina administrada una vez al día por la noche fue igual de efectiva como la insulina humana NPH administrada una vez al día por la noche al reducir la glucosa de hemoglobina y acelerando la glucosa. Hubo un margen bajo de hipoglucemia que fue similar en ambos pacientes y los que usaban la insulina humana NPH. En un estudio clínico hecho al azar (Estudio F) en pacientes con diabetes tipo 2 que no usaban agentes antidiabéticos (n=518) un régimen Basal bolus de insulina glargina administrada una por la noche o de insulina humana NPH administrada una o dos diarias evaluado por 28 semanas. La insulina humana regular fue usada antes de cada comida si fuera necesario. La Insulina glargina tuvo la misma efectividad que una o dos dosis diarias de insulina humana NPH al reducir la glucohemoglobina y acelerar la glucosa con la misma incidencia de hipoglucemia (56).

4.2 Propiedades Farmacocinéticas

Absorción y Biodisponibilidad

Luego de la inyección subcutánea de insulina glargina en sujetos saludables y en pacientes con diabetes, las concentraciones de suero de la insulina indicaban absorción más lenta, prolongarla y sin pico pronunciado concentración/perfil de tiempo sobre 24 horas, en comparación a la insulina humana NPH. Las concentraciones del suero de insulina fueron hasta ese momento consistentes con el perfil de tiempo de la actividad farmacodinámica de la insulina glargina (56).

Luego de la inyección subcutánea de 0.3 UI/kg de insulina glargina en pacientes con diabetes tipo 1, se mostró un perfil relativamente constante de concentración-tiempo. La duración de la acción después de administración subcutánea abdominal, deltoide o del muslo fue similar (56).

Metabolismo

Un estudio de metabolismo en humanos indica que la insulina glargina es en parte metabolizada en el término carboxílico de la cadena B en el depósito subcutáneo para formar dos metabolitos activos entre la actividad In vitro similar a la de la insulina, M1 (21^a-Gli-insulin) y M2(21^a-Gli-des-30b -Thr-insulin). La droga sin cambios y estos metabolitos están presentes en la circulación (56).

4.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se realizaron estudios de carcinogénesis regular de dos años con insulina glargina en ratas y ratones a dosis de hasta 0.455mg/kg, que es aproximadamente 10 veces y 5 veces respectivamente la dosis subcutánea inicial recomendada para humanos (10 UI (0.008mg/kg/día) basado en mg/m^2). Los descubrimientos en ratones hembras no fueron concluyentes debido a la excesiva mortalidad en todos esos grupos durante los estudios. Se encontraron histiocitomas en el lugar de la inyección a las ratas macho (estadísticamente significativa) y en ratones macho (estadísticamente insignificante) en grupos con vehículos ácidos. Estos tumores no fueron encontrados en las hembras, en control salino, o en grupos de insulina de comparación que utilizan un vehículo diferente. Se desconoce la relevancia de estos descubrimientos para los humanos (56).

La insulina glargina no fue mutagénica en los tests para detectar mutación de genes en células bacterianas y mamíferas (tests Ames-y HGPRT) y en tests para detectar aberraciones cromosomáticas (citogenéticas In vitro en células V79 y en hámster chinos vivos) (56).

En un estudio prenatal combinado, postnatal y de fertilidad en ratas hembras y machos a dosis subcutáneas de hasta 0.36mg./kg./día (aproximadamente 7 veces la dosis subcutánea humana inicial 10 UI (0.008mg./kg./día) basada en mg/m^2), se observó toxicidad maternal debido a hipoglucemia por dependencia a la dosis, incluyendo

algunas muertes. Consecuentemente, una reducción de la clasificación posterior ocurrió solamente en el grupo de la dosis alta. Efectos similares fueron observados con la insulina NPH (56).

5. Datos Farmacéuticos

5.1 Incompatibilidades

La insulina glargina no debe mezclarse con ningún otro producto. Es importante asegurar que las jeringas no contengan vestigios de ningún otro material (36).

5.2 Precauciones especiales de conservación

Los viales y las ampollas cerradas de insulina glargina deben mantenerse en refrigeración, a 36°F-46°F(2°C-8°C). La insulina glargina no debe congelarse (56).

Si la refrigeración no es posible, el vial de 10 mL o la ampolla en uso puede ser mantenida sin refrigeración hasta 28 días alejada de la luz y el calor directo, siempre y cuando la temperatura no sea mayor de 86°F(30°C). Los viales de 10 mL y las ampollas deben de ser usadas dentro del período de los 28 días, de lo contrario deben ser descartadas (56).

Si la refrigeración no es posible, los viales de 5mL en uso pueden mantenerse sin refrigeración hasta por 14 días lejos de la luz y el calor directo, siempre y cuando la temperatura no pase de los 86°F(30°C). Los viales de 5mL sin refrigeración deben ser usados entre el período de 14 días o deben de ser descartados. En refrigeración pueden durar hasta 28 días (56).

Una vez la ampolla sea colocada en una jeringa Optipen, no debe ser colocada en el refrigerador (56).

5.3 Naturaleza y contenido del envase

- **Vial con solución para inyección**

Vial de vidrio incoloro del tipo 1 de 5 ml, con cápsula de aluminio con pestaña, tapón de caucho clorobutílico (tipo 1) y tapa extraíble de polipropileno. Cada vial contiene 5 ml de solución (500 UI de insulina glargina). Se presenta en envases de 1, 2, 5 y 10 viales (36).

Vial de vidrio incoloro del tipo 1 de 10 ml, con cápsula de aluminio con pestaña, tapón de caucho (tipo 1, lámina de poliisopreno y bromobutilo) y tapa extraíble de polipropileno. Cada vial contiene 10 ml de solución (1000 UI de insulina glargina). Se presenta en envases de 1 vial (36).

- **Solución para inyección en cartucho**

Cartucho de vidrio incoloro del tipo 1 de 3mL, con émbolo de caucho bromobutílico negro y cápsula de aluminio con pestaña. Cada cartucho contiene 3 mL de solución (300 UI de insulina glargina). Se presenta en envases unitarios de 4, 5 ó 10 cartuchos (36).

- **Jeringa Optipen**

Cartucho de vidrio incoloro del tipo 1 de 3mL, con émbolo de caucho bromobutílico negro y cápsula de aluminio con pestaña. Cada cartucho contiene 3 mL de solución (300 UI de insulina glargina). Los cartuchos están sellados en un inyector de la pluma desechable. Las agujas no se incluyen en el estuche. Se presenta en envases de 3, 4, 5 ó 10 bolígrafos (36).

5.4 Instrucciones de uso /manipulación

- **Vial con solución para inyección**

Hay que inspeccionar el vial antes de usarlo. Sólo se debe usar si la solución es transparente, incolora, carece de partículas sólidas visibles y si presenta consistencia acuosa. Dado que es una solución, no necesita disolución antes de su uso (36).

- **Solución para inyección en cartucho**

Hay que inspeccionar el vial antes de usarlo. Sólo se debe usar si la solución es transparente, incolora, carece de partículas sólidas visibles y si presenta consistencia acuosa. Dado que es una solución, no necesita disolución antes de su uso (36).

Antes de su inserción en la pluma, el cartucho debe mantenerse a temperatura ambiente durante 1 a 2 horas. Antes de la inyección deben eliminarse del cartucho las burbujas de aire que se formen. Deben seguirse con cuidado las instrucciones de uso de la pluma. Los cartuchos vacíos no deben rellenarse (36).

- **Jeringa Optipen**

Hay que inspeccionar el vial antes de usarlo. Sólo se debe usar si la solución es transparente, incolora, carece de partículas sólidas visibles y si presenta consistencia acuosa. Dado que es una solución, no necesita disolución antes de su uso (36).

Antes de la primera utilización, la pluma debe mantenerse a temperatura ambiente durante 1 a 2 horas. Antes de la inyección deben eliminarse del cartucho las burbujas de aire que se formen. Debe seguirse con cuidado las instrucciones de uso de la pluma. Los bolígrafos vacíos nunca deben reutilizarse y deben desecharse de forma segura (36).

Para prevenir la posible transmisión de enfermedades, cada bolígrafo debe ser utilizado exclusivamente por un solo paciente (36).

La pluma de insulina no se debe dejar caer ni golpearse, ya que el cartucho podría romperse y la pluma no funcionaría. Si esto ocurre, se utilizará un nuevo bolígrafo (36).

Antes de cada inyección, debe insertar una nueva aguja. Las agujas que se pueden utilizar con optipen son las siguientes: agujas diseñadas para optipen o aquellas en las que el fabricante haya demostrado que son adecuadas para utilizar e optipen. Después de la inyección se retira la aguja y la pluma se conserva sin aguja. También se debe retirar la aguja antes de desechar la pluma. Las agujas no se deben reutilizar (36).

Manejo de la pluma

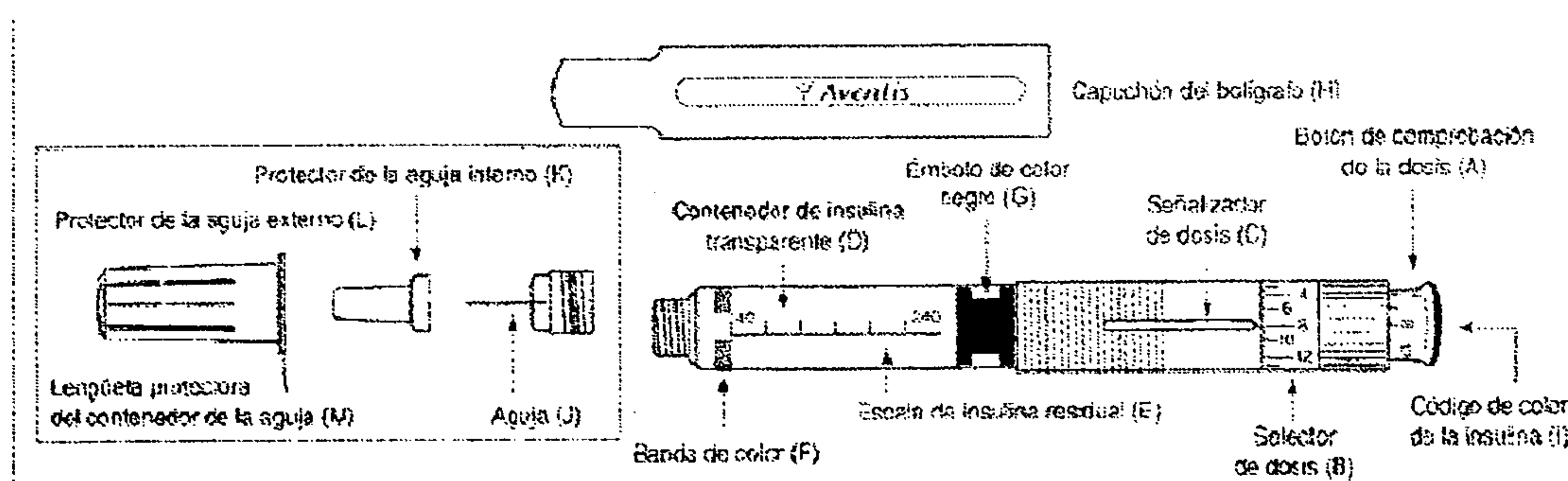


Diagrama esquemático de la pluma

1. Preparación de la pluma:

Antes de usar la pluma por primera vez, retire el capuchón de la pluma (H) (36). Tome una aguja nueva. Retire la lengüeta protectora (M) del contenedor de la aguja y enrosque la aguja (J) junto con el protector de la aguja externo (L) al bolígrafo. Mientras lo hace, sujete firmemente la pluma por el contenedor de insulina transparente (D) (36).

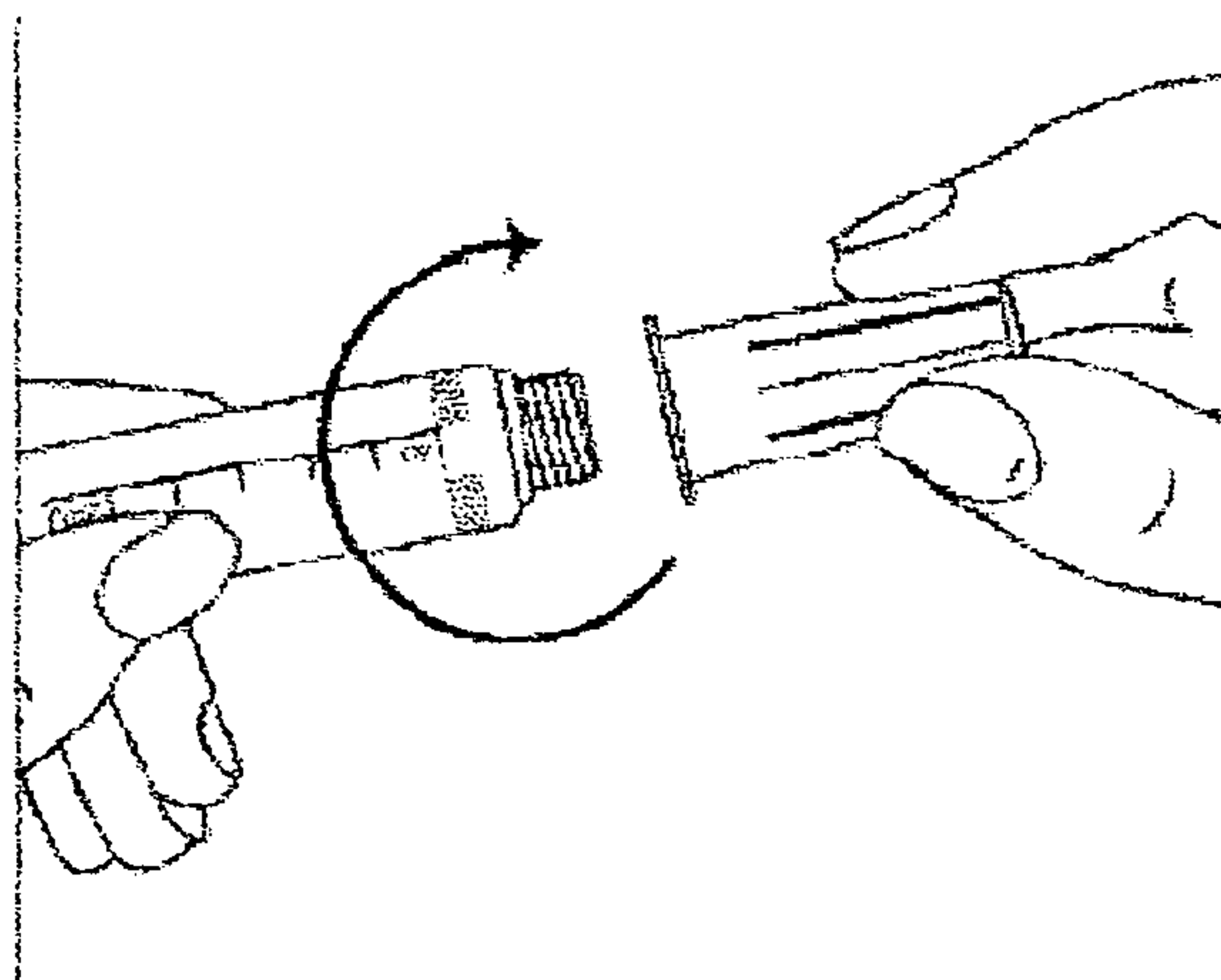


Figura 1

Asegúrese de insertar la aguja cuidadosamente. La inserción inadecuada puede originar la rotura de la aguja o bien el goteo del sistema de inyección, dando lugar a una dosificación inexacta (36).

2. Prueba de funcionamiento antes de la primera inyección.

Cerciórese de que el señalizador de dosis (C) señala el número 8 (36).

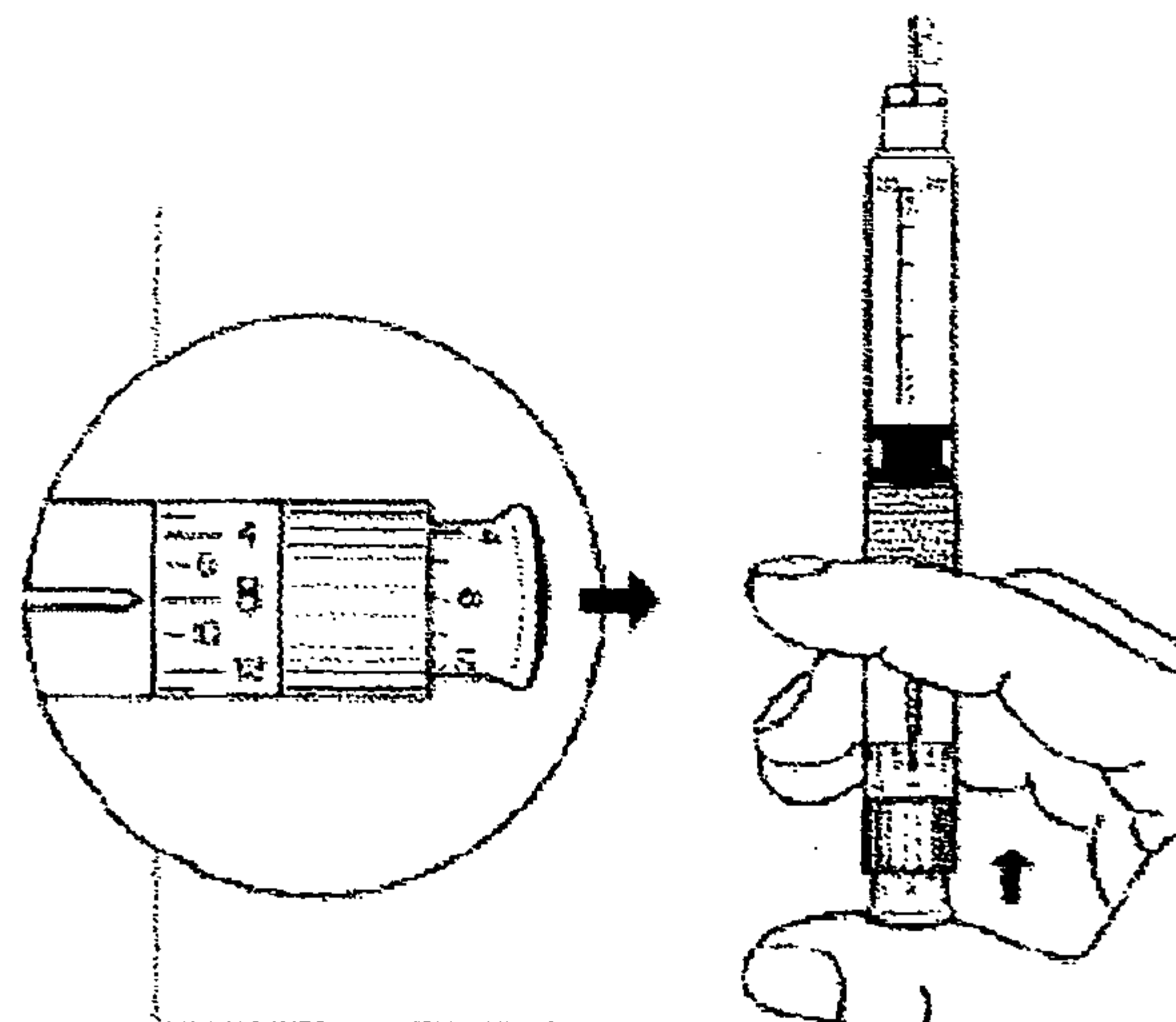


Figura 2

Tire del botón (A) hasta donde se pueda, retire los protectores de la aguja interno y externo (K + L) y sujete la pluma con la aguja apuntando hacia arriba (36).

Manteniendo la aguja apuntando hacia arriba, presiona el botón (A) hasta la base. La insulina debe aparecer en el extremo de la aguja; ello indica que la pluma está preparando para la inyección. Esta cantidad de insulina que aparece en el extremo de la aguja es el sobrellenado de la pluma (por lo general menos de 8 unidades). Si no apareciera insulina, cerciórese de que la pluma funciona correctamente y repita la prueba hasta que aparezca una gota de insulina en el extremo de la aguja (36).

3. Eliminación de burbujas de aire / Prueba de funcionamiento en uso

Durante el uso normal pueden hallarse presentes pequeñas cantidades de aire en la aguja y en el contenedor de insulina. Este aire se debe eliminar. Si la pluma no ha sido utilizado durante varios días, será necesario verificar que funciona correctamente, como se indica a continuación, después de insertar una nueva aguja (36).

Ajuste el señalizador de dosis a 2 mediante el giro del selector de dosis (B). Seguidamente tire del botón (A) hasta donde se pueda. Retirar los protectores de la aguja interno y externo (K + L) (36).

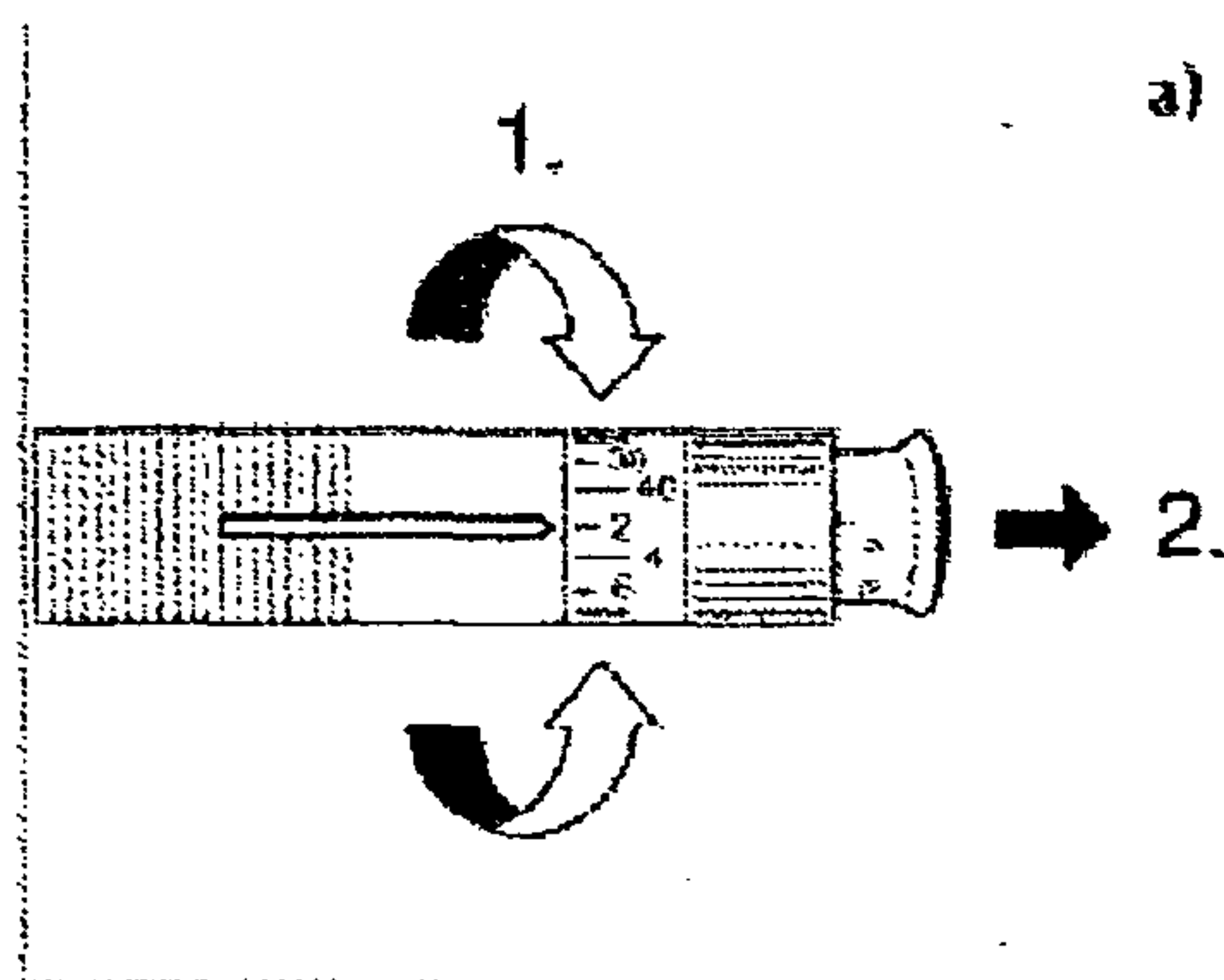


Figura 3a

Sujete la pluma con la aguja apuntando hacia arriba y golpee suavemente el contenedor de insulina (D) con el dedo de forma que cualquier posible burbuja de aire alcance la aguja (36).

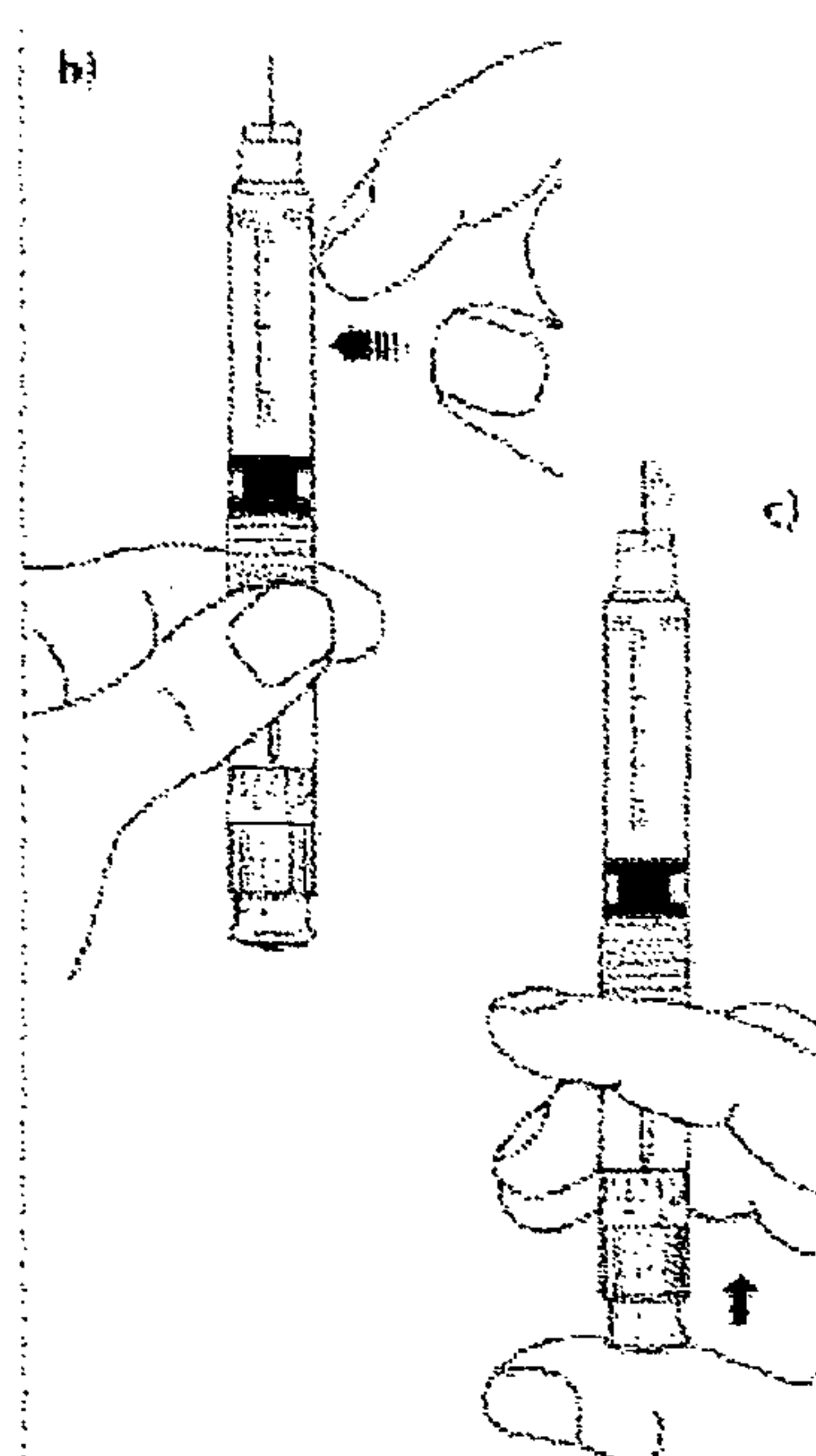


Figura 3b/c

Presione el botón (A) hasta la base. Si aparece insulina en el extremo de la aguja, la pluma funciona correctamente. Si no apareciera insulina, repita los pasos hasta que aparezca una gota de insulina en el extremo de la aguja. Si no apareciera insulina, incluso tras repetir los pasos varias veces, puede que la aguja esté obstruida. Por favor cambie la aguja (36).

4. Ajuste e inyección de la primera dosis de insulina

Ajuste la dosis requerida mediante el giro del selector de dosis (B) en cualquier dirección hasta que el señalizador de dosis (C) señale la dosis que usted requiera (el selector permite ajustar la dosis en intervalos de 2 unidades). Una vez ajustada la dosis, cárguela tirando del botón (A) hasta donde pueda (36).

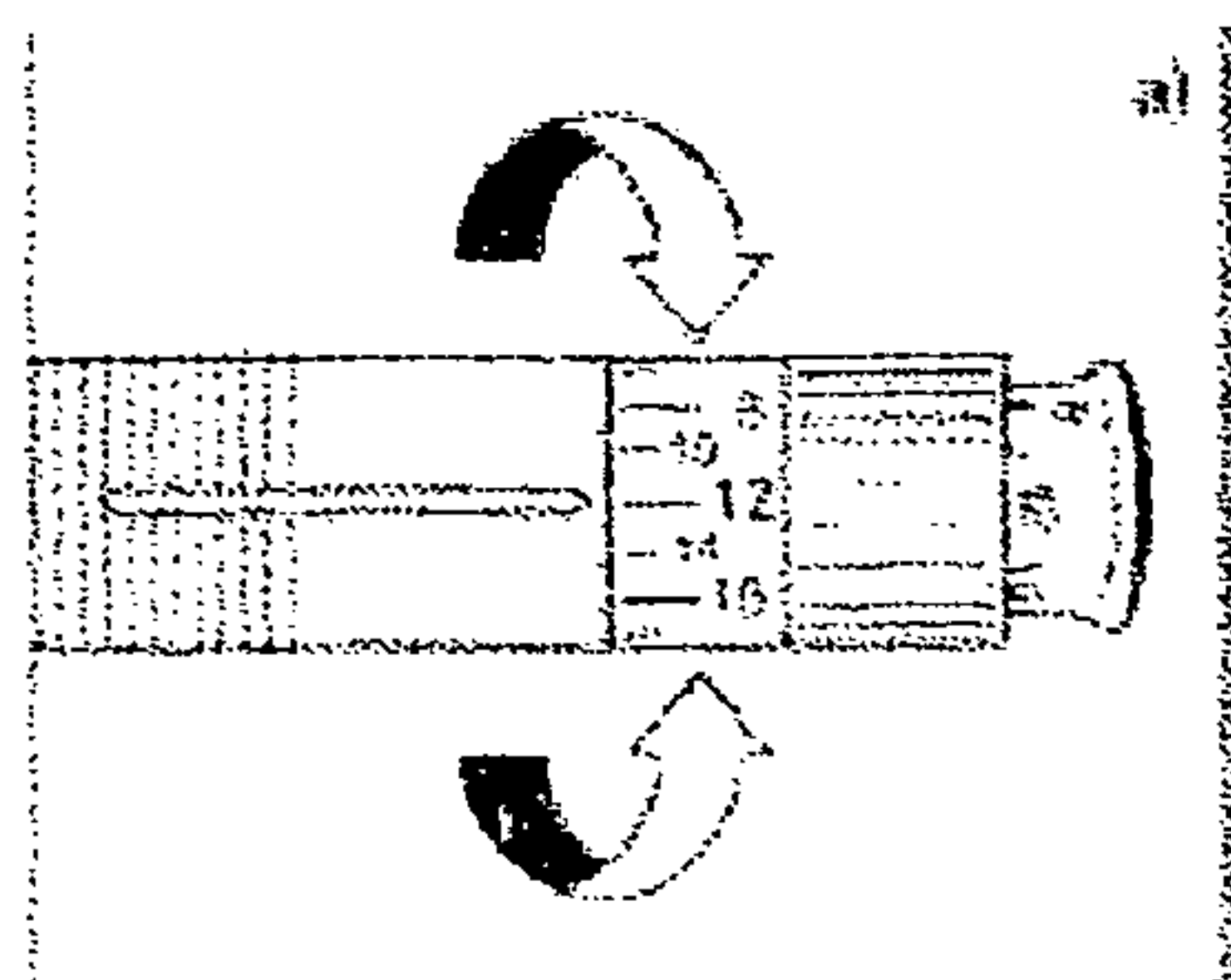


Figura 4a

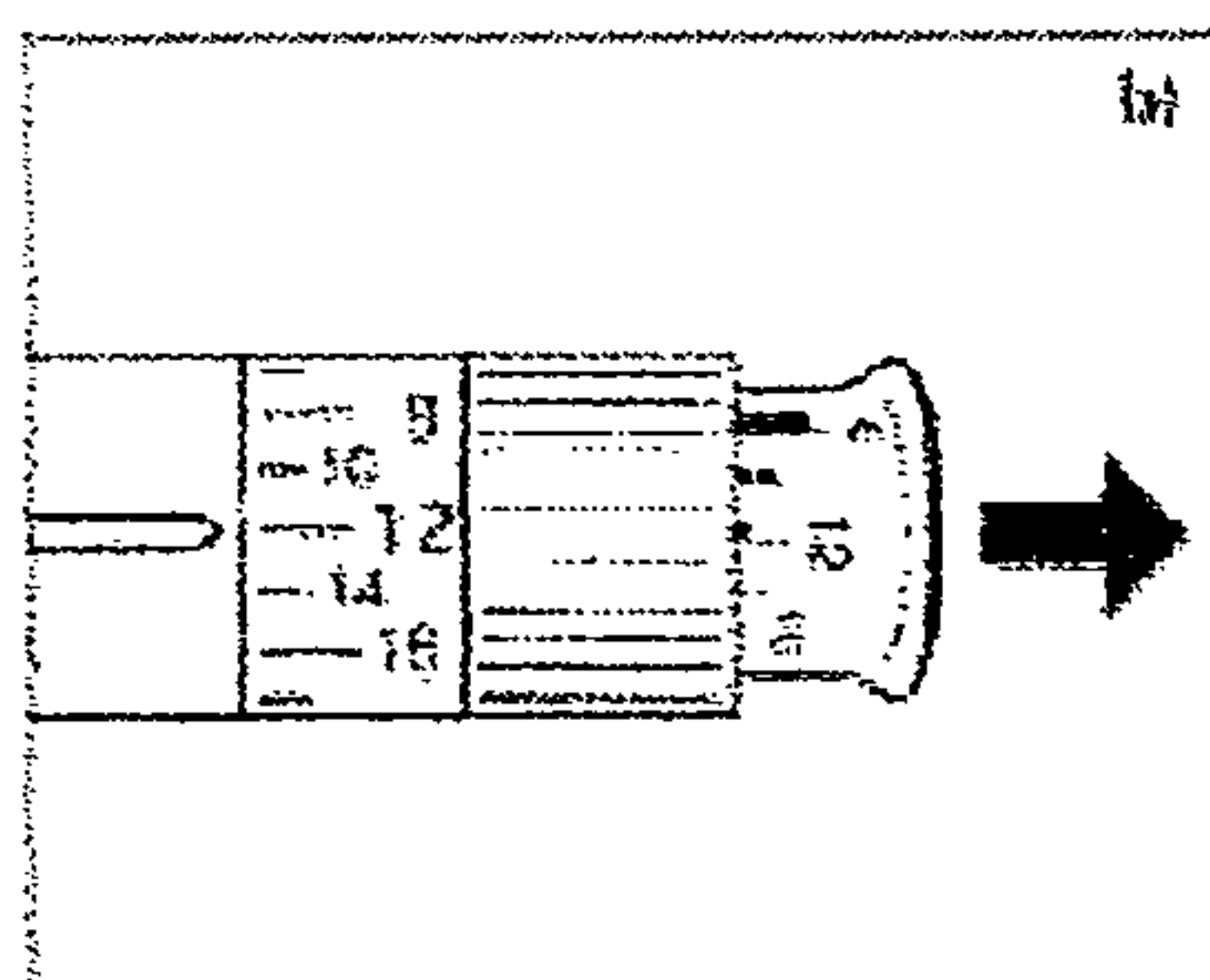


Figura 4b

El botón permite verificar la dosis. Al tirar del botón, la última barra gruesa visible indica la dosis que ha sido cargada (36).

Para la inyección, introduzca la aguja en la piel y presione el botón hasta la base. Deje la aguja en la piel durante al menos 10 segundos. Mantenga el botón presionado hasta que haya retirado la aguja de la piel. Con ello se asegura de que ha inyectado la dosis completa de insulina (36).

5. Desechado de la aguja

Retire la aguja tras cada inyección y deséchela. Las agujas no deben ser reutilizadas. Sujete la pluma firmemente por el contenedor de insulina transparente (D). Coloque nuevamente el protector de la aguja interno (K) sobre la aguja (J) para prevenir heridas. Desenrosque la aguja girando la base de la aguja (la porción de la aguja no protegida por el protector) en el sentido contrario de las agujas del reloj. Deseche la aguja usada de forma segura. Colocar nuevamente el capuchón de la pluma (H) (36).

6. Inyecciones siguientes

Enroscar una nueva aguja para cada inyección. Si cada vez se requiere la misma dosis, el señalizador de dosis se puede dejar señalando la misma posición del selector de dosis (B). Para administrar la inyección, únicamente deberá tirar del botón hasta donde se pueda y a continuación presionarlo hasta la base (36).

La escala de insulina residual (E) del contenedor de insulina transparente (D) le muestra si el volumen restante es suficiente para la próxima inyección. Esta escala residual únicamente está pensada para permitirle una estimación del volumen de insulina que queda en la pluma, por lo que no debe utilizarse para ajustar la dosis de insulina (36).

Si el émbolo de color negro (G) se encuentra en la marca 40 al inicio de la banda de color (F), el volumen de insulina restante es de 40 UI aproximadamente. El final de la banda de color indica que la pluma todavía contiene aproximadamente 20 UI de insulina. Si el émbolo ha sobrepasado el final de la banda de color, significa que quedan menos de 20 UI en la pluma (36).

1. Marcas / Titular de las especialidades

Actonel / Aventis Pharmaceuticals (Manufacturado y distribuido por Procter & Gamble Pharmaceuticals)

2. Forma Farmacéutica

Tabletas recubiertas de 5-mg, ovaladas y amarillas, con las letras RSN en una cara y 5 mg en la otra (57).

Tabletas recubiertas de 30 mg, ovaladas y blancas, con las letras RSN en una cara y 30 mg en la otra (57).

3. Datos Clínicos

3.1 Indicaciones Terapéuticas

Osteoporosis post-menopausia

El risedronato sódico está indicado en mujeres para el tratamiento y prevención de osteoporosis post menopausia. Incrementa la masa ósea y reduce la incidencia de fracturas vertebrales. La osteoporosis puede confirmarse por historia de fracturas o por el hallazgo de baja masa ósea. Puede considerarse también su uso en mujeres post menopausia, quienes se encuentran en riesgo de desarrollar osteoporosis y para aquellas que desean mantener masa ósea y reducir el riesgo de fracturas (57).

Factores como historia familiar de osteoporosis, fracturas previas, tabaquismo, masa ósea menor a la normal, producción elevada de hueso, cuerpo delgado, raza caucásica o asiática, y menopausia temprana se asocian con riesgos elevados del desarrollo de osteoporosis y fracturas. La presencia de uno de estos factores de riesgo puede ser importante cuando se considere el uso de risedronato sódico para prevenir la osteoporosis (57).

Osteoporosis inducida por glucocorticoides

El risedronato sódico está indicado en la prevención y tratamiento de osteoporosis inducida por glucocorticoides en hombres y mujeres que inician o mantienen un tratamiento sistémico continuo con glucocorticoides (dosis diarias equivalentes a 7.5 mg o más de prednisona) para enfermedades crónicas. Los pacientes con glucocorticoides deben recibir cantidades adecuadas de calcio y vitamina D (57).

Enfermedad de Paget

El risedronato sódico está indicado en la enfermedad de Paget cuando el nivel de fosfatasa alcalina sérica es de al menos dos veces el límite superior normal, en pacientes sintomáticos o en aquellos con riesgo de futuras complicaciones de su enfermedad, para inducir remisión (normalización de la fosfatasa alcalina sérica SAP) (57).

3.2 Posología y forma de administración

El risedronato sódico debe tomarse una vez al día por lo menos 30 minutos antes de la primer comida o bebida del día, diferente al agua (57).

Para facilitar la liberación en el estómago, el risedronato sódico debe tomarse mientras el paciente se encuentre erguido y con un vaso lleno de agua (6 a 8 onzas). Los pacientes no deben recostarse durante 30 minutos después de haber tomado el medicamento (57).

Los pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D si la ingesta es inadecuada. Los suplementos de calcio y los de medicamentos que contengan calcio, aluminio y magnesio pueden interferir la absorción del risedronato sódico; se recomienda tomarlo a diferente hora. El risedronato sódico no es recomendado para pacientes con daño renal severo (clearance de creatinina <30 mL/min). No se requiere ajuste de dosis en pacientes ancianos o en pacientes con clearance de creatinina \geq 30 mL/min (57).

Tratamiento y Prevención de Osteoporosis Post-Menopausia o Inducida por Glucocorticoides

La dosis diaria recomendada es de 5 mg por vía oral (57).

Enfermedad de Paget

La dosis recomendada es de 30 mg una vez al día durante dos meses. Puede considerarse iniciar nuevamente el tratamiento en caso de haber alguna recaída (después observar durante dos meses mínimo), o en caso de que falle el tratamiento para normalizar la fosfatasa alcalina. Para el re-tratamiento, la dosis y duración de la terapia son las mismas del tratamiento inicial (57).

Pacientes pediátricos

La farmacocinética del risedronato no ha sido estudiada en pacientes menores de 18 años de edad (57).

Sexo

La biodisponibilidad y farmacocinética de una dosis oral es similar en hombres y mujeres (57).

Pacientes geriátricos

La biodisponibilidad es similar en pacientes ancianos (mayores de 60 años de edad) que en personas jóvenes. No se requiere ajuste de dosis (57).

Raza

Las diferencias en la farmacocinética debida a la raza no ha sido estudiada (57).

Insuficiencia renal

El risedronato es excretado sin cambios por vía renal. Al comparar con personas con función renal normal, el clearance del risedronato disminuye cerca de 70% en

pacientes con una creatinina aproximada de 30 mL/min. No se recomienda el uso de risedronato sódico en pacientes con daño renal severo (creatinina menor de 30 mL/min) debido a que se carece de experiencias clínicas. Los ajustes de dosis no son necesarios en pacientes con creatinina mayor o igual a 30 mL/min (57).

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios que evalúen la seguridad y eficacia del risedronato en pacientes con daño hepático. Se ha observado que el risedronato no se metaboliza en el hígado de ratas, perros y humanos. Cantidades insignificantes (<0.1% de dosis intravenosas) de la droga se excreta en la bilis de ratas. Por consiguiente, es poco probable que se necesite de un ajuste de dosis en pacientes con daño hepático (57).

3.3 Contraindicaciones

Hipocalcemia

Hipersensibilidad conocida a algún componente del producto

Incapacidad de permanecer de pie o sentado derecho por lo menos 30 minutos (57).

3.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los bifosfonatos pueden causar desórdenes gastrointestinales superiores como disfagia, esofagitis y úlcera gástrica (57).

La hipocalcemia y otros desórdenes del hueso y metabolismo mineral deben ser tratados efectivamente antes de iniciar terapia con risedronato sódico. Es importante la ingesta adecuada de calcio y vitamina D en todos los pacientes, especialmente en la enfermedad de Paget, en quienes la producción de hueso está significativamente elevada. El risedronato sódico no se recomienda en pacientes con daño renal severo (creatinina <30 mL/min) (57).

Los bifosfonatos se han asociado con trastornos gastrointestinales como disfagia, esofagitis y úlcera gástrica. Ésta asociación se ha reportado para bifosfonatos que se encuentran en el mercado, pero no se han encontrado en los estudios clínicos del risedronato sódico. Los pacientes deben ser advertidos de que al seguir las instrucciones para la administración del medicamento puede minimizarse el riesgo de

estos eventos. El risedronato sódico debe tomarse con suficiente agua (6 a 8 onzas) para facilitar la distribución al estómago y los pacientes no deben tener reposo durante 30 minutos después de tomar el medicamento (57).

No se ha establecido el riesgo / beneficio del risedronato sódico para la prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides (57).

La eficacia del risedronato sódico se ha establecido en estudios de 1 año de duración. No se ha comprobado la eficacia con más de un año (57).

3.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios específicos de interacciones con otros medicamentos. El Risedronato no se metaboliza ni induce inhibición de enzimas hepáticas (citocromo P450) (57).

La administración de calcio, antiácidos o medicamentos que contengan cationes pueden interferir con la absorción del risedronato sódico (57).

Se ha llevado a cabo un estudio con aproximadamente 500 mujeres con postmenopausia temprana, comparando el tratamiento con 5mg diarios de risedronato sódico más terapia de reemplazo de estrógenos. La exposición de las drogas en el estudio fue de aproximadamente 12-18 meses y el primer marcador fue el cambio en BMD. Si se considera apropiado, el risedronato sódico puede utilizarse concomitantemente con la terapia de reemplazo hormonal (57).

En un estudio de risedronato sódico y osteoporosis en fase 3 con aproximadamente 5700 pacientes involucrados, cerca del 31% reportaron el uso de aspirina, de los cuales el 24% tienen uso regular (3 días o más por semana). El 48% de los pacientes reportaron el uso de AINES, de los cuales el 21% eran usuarios regulares. Entre los usuarios regulares de aspirina o AINES, la incidencia de reacciones adversas en el tracto gastrointestinal superior en los pacientes tratados con risedronato sódico (24.5%) fue similar a los pacientes tratados con placebo (24.8%) (57).

En un estudio de risedronato sódico y osteoporosis en fase 3 con aproximadamente 5700 pacientes involucrados, el 21% utilizaba inhibidores H₂ o inhibidores de la bomba

de protones. Entre estos pacientes, la incidencia de reacciones adversas en el tracto gastrointestinal superior en los pacientes tratados con risedronato sódico fue similar a los pacientes tratados con placebo (57).

Interacciones de droga con exámenes de laboratorio

Se desconoce si los bifosfonatos interfieren con el uso de agentes para imágenes de hueso. No se han realizado estudios específicos con el risedronato sódico (57).

3.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

Categoría C

Disminuyó la sobrevivencia de neonatos en ratas tratadas con dosis orales de ≥ 16 mg/kg/día durante la gestación (aproximadamente 5.2 veces a la utilizada en humanos). Disminuyó también el peso corporal de los neonatos de las progenitoras tratadas con 80 mg/kg (aproximadamente 26 veces la dosis utilizada en humanos). En las ratas tratadas durante la gestación, el número de fetos con osificación incompleta del esternón y/o cráneo incrementó estadísticamente a 7.1 mg/kg7día (aproximadamente 2.3 veces a la dosis en humanos). Ambas osificaciones incompletas incrementaron en ratas tratadas con dosis orales de ≥ 16 mg/kg/día (aproximadamente 5.2 veces a la dosis en humanos). Se observó baja incidencia de fisuras en el paladar en los fetos de ratas hembra tratadas con dosis orales de ≥ 3.2 mg/kg/día (aproximadamente 1 vez a la dosis en humanos). No está bien definida la relevancia de estos hallazgos al uso del risedronato sódico en humanos (57).

Al igual que otros bifosfonatos, el tratamiento durante la gestación con dosis tan bajas como 3.2 mg/kg/día, resulta en hipocalcemia y mortalidad en ratas preñadas. No existen estudios adecuados y controlados del risedronato sódico en mujeres embarazadas. El risedronato sódico debe utilizarse durante el embarazo únicamente cuando el beneficio justifique el riesgo para la madre y feto (57).

Lactancia

Se detectó risedronato en ratas en lactancia durante un periodo de 24 horas después de la dosificación, con una pequeña disminución en la transferencia del lácteo. Se desconoce si el risedronato se excreta en la leche humana. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche humana y al riesgo de reacciones adversas en los lactantes, debe tomarse la decisión si se discontinúa la lactancia o el medicamento, tomando en cuenta la importancia de la droga para la madre (57).

3.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

No se han realizado estudios sobre la capacidad de conducir o usar maquinaria (26).

3.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas debidas a 5 mg de risedronato sódico presentadas en un estudio de osteoporosis inducida por glucocorticoides en fase 3 con 5700 pacientes fue similar a los pacientes con placebo. Las reacciones adversas fueron moderadas y no condujo a la discontinuación del estudio. La incidencia de efectos adversos en el grupo placebo fue de 24.9% y en el grupo con 5 mg de risedronato sódico fue de 26.3%. El porcentaje de pacientes que se retiraron del estudio debido a las reacciones adversas fue de 14.4% y de 13.5% para el grupo placebo y el de 5 mg de risedronato sódico respectivamente. La siguiente tabla presenta los efectos adversos de estudios de osteoporosis en fase 3 reportados en $\geq 2\%$ de los pacientes. Los efectos adversos se muestran sin atribución de causalidad (57).

Efectos Adversos Ocurridos a una frecuencia $\geq 2\%$ de pacientes y más en pacientes tratados con risedronato sódico que el grupo Placebo Estudios de Osteoporosis en Fase 3		
Sistema	% Placebo (n=1914)	% 5 mg risedronato sódico (n=1916)
General		
Infecciones	29.7	29.9
Dolor de espalda	23.6	26.1
Dolor	13.1	13.6
Dolor abdominal	9.4	11.6
Dolor de cuello	4.5	5.3
Astenia	4.3	5.1
Dolor en pecho	4.9	5.0
Neoplasma	3.0	3.3
Hernia	2.5	2.9
Cardiovascular		
Hipertensión	9.0	10.0
Desórdenes cardiovasculares	1.7	2.5
Angina de Pecho	2.4	2.5
Digestivo		
Náusea	10.7	10.9
Diarrea	9.6	10.6
Flatulencia	4.2	4.6
Gastritis	2.3	2.5
Desórdenes Gastrointestinales	2.1	2.3
Desórdenes rectales	1.9	2.2
Desórdenes dentales	2.0	2.1
Sanguíneo y Linfático		
Equimosis	4.0	4.3
Anemia	1.9	2.4
Músculo-esquelético		
Artralgia	21.1	23.7
Desórdenes en articulaciones	5.4	6.8
Mialgia	6.3	6.6

Dolor en huesos	4.3	4.6
Desórdenes óseos	3.2	4.0
Calambres en piernas	2.6	3.5
Bursitis	2.9	3.0
Desórdenes en tendones	2.5	3.0
Nervioso		
Depresión	6.2	6.8
Disinesia	5.4	6.4
Insomnio	4.5	4.7
Ansiedad	3.0	4.3
Neuralgia	3.5	3.8
Vértigo	3.2	3.3
Hipertonía	2.1	2.2
Parestesia	1.8	2.1
Respiratorio		
Faringitis	5.0	5.8
Rinitis	5.0	5.7
Disnea	3.2	3.8
Neumonía	2.6	3.1
Piel y apéndices		
Rash	7.2	7.7
Prurito	2.2	3.0
Carcinoma de piel	1.8	2.0
Sentidos		
Cataratas	5.4	5.9
Conjuntivitis	2.8	3.1
Otitis media	2.4	2.5
Urogenital		
Infección del tracto urinario	9.7	10.9
Cistitis	3.5	4.1

La duodenitis y glositis fueron poco comunes (0.1% a 1%). Fueron raros los reportes de funciones anormales del hígado (57).

Exámenes de laboratorio

Se observaron disminuciones mínimas y asintomáticas del calcio sérico y los niveles de fósforo (57).

La disminución del 0.8% en el calcio sérico y el 2.7% del fósforo se observaron a los 6 meses de tratamiento con risedronato sódico. En el estudio fase 3 se observaron niveles séricos de calcio menores de 8mg/dL en 18 pacientes, 9 (0.5%) de cada tratamiento (risedronato sódico y placebo). Se observaron niveles séricos de fósforo menores a 2 mg/dL en 14 pacientes, 11 de ellos (0.6%) tratados con risedronato sódico y 3 (0.2% con placebo) (57).

Hallazgos Endoscópicos

Se han desarrollado estudios con risedronato sódico que involucran cerca de 5,700 pacientes, muchos de ellos con trastornos gastrointestinales ya existentes y con uso concomitante de AINES o aspirina. Los investigadores promovieron la realización de endoscopías en pacientes con cualquier padecimiento gastrointestinal de moderado a severo. Estas endoscopías se realizaron en números iguales en pacientes con risedronato sódico y con placebo [75 (14.5%) placebo; 75 (11.9%) risedronato sódico]. A través de los tratamientos, el porcentaje de pacientes con mucosa normal de esófago, gástrica y duodenal según endoscopías fue similar (20% placebo, 21% risedronato sódico). El número de pacientes a los que se les privó del estudio debido a los resultados endoscópicos fue similar en ambos grupos. Hubo un número alto de reportes con duodenitis moderada en el grupo con risedronato sódico, aunque hubo más úlceras duodenales en el grupo placebo. Los hallazgos clínicamente importantes (perforaciones, úlceras o sangrado) entre ambos grupos fue similar (51% placebo; 39% risedronato sódico) (57).

Enfermedad de Paget

Se estudió el risedronato sódico en 392 pacientes con la Enfermedad de Paget. Las reacciones adversas reportadas en esta enfermedad fueron generalmente de leves a moderadas, no requirieron la discontinuación del tratamiento y no parece relacionarse con la edad o raza (57).

En un estudio controlado a doble ciego, el perfil de los eventos adversos para el risedronato sódico y Didronel es el siguiente:

6.6% (4/61) de pacientes tratados con 30 mg/día de risedronato durante dos meses discontinuó el tratamiento debido a los efectos adversos, comparado con el 8.2% (5/61) de los pacientes tratados con 400 mg/día de Didronel durante 6 meses (57).

Efectos Adversos reportados en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con risedronato sódico en estudios fase 3 con enfermedad de Pager		
	(%) risedronato sódico 30 mg/día durante dos meses (N=61)	(%) Dridonel 400 mg/día durante seis meses (N=61)
General		
Síndrome gripal	9.8	1.6
Dolor de pecho	6.6	3.3
Astenia	4.9	0.0
Neoplasma	3.3	1.6
Gastrointestinal		
Diarrea	19.7	14.8
Dolor abdominal	11.5	8.2
Náusea	9.8	9.8
Constipación	6.6	8.2
Eructos	3.3	1.6
Colitis	3.3	3.3
Nutricional y Metabólico		
Edema periférico	8.2	6.6
Músculo-Esquelético		
Artralgia	32.8	29.5
Dolor óseo	4.9	4.9
Calambres en piernas	3.3	3.3
Miastenia	3.3	0.0
Nervioso		
Dolor de cabeza	18.0	16.4
Mareos	6.6	4.9

Respiratorio		
Bronquitis	3.3	4.9
Sinusitis	4.9	1.6
Piel		
Rash	11.5	8.2
Otros		
Ambliopia	3.3	3.3
Tinnitus	3.3	3.3
Ojo seco	3.3	0.0

Tres pacientes que recibieron 30 mg/día de risedronato sódico presentaron iritis aguda. Los tres pacientes se recuperaron, aunque uno de ellos repitió durante el tratamiento con risedronato sódico y en el tratamiento con pamidronato. Todos los pacientes fueron tratados efectivamente con esteroides tópicos (57).

En algunos pacientes puede esperarse disminución en el calcio y fósforo sérico después de la sobredosis. Los signos y síntomas de la hipocalcemia pueden ocurrir en algunos de estos pacientes. Debe administrarse leche o antiácidos que contengan calcio en caso de sobredosis con risedronato sódico y así reducir la absorción de la droga (57).

En caso de sobredosis, debe considerarse lavado gástrico para remover la droga que no ha sido absorbida. Los procedimientos estándar para el tratamiento de hipocalcemia, incluyendo la administración de calcio intravenoso deben considerarse para recuperar la cantidad de calcio ionizado y para aliviar los signos y síntomas de la hipocalcemia (57).

La dosis letal mínima en ratones y conejos fue de 4000 mg/kg y 1000 mg/kg respectivamente. Estos valores representan 320 a 620 veces la dosis humana (30 mg) (57).

4. Propiedades Farmacológicas

4.1 Propiedades Farmacodinámicas

El risedronato sódico tiene afinidad con los cristales de hidroxapatita en el hueso y actúa como un agente anti-resorción. A nivel celular, inhibe a los osteoclastos. Los osteoclastos se adhieren normalmente a la superficie del hueso, pero muestran evidencia de una actividad reducida de resorción. La histomorfometría en ratas y perros muestra que el tratamiento con risedronato sódico reduce la producción de hueso y la resorción en los sitios de remodelación (57).

El tratamiento con risedronato sódico disminuye la producción elevada de hueso típica en la osteoporosis postmenopáusicas. La administración de risedronato sódico en mujeres postmenopáusicas da por resultado la disminución de marcadores bioquímicos en la producción de hueso, incluyendo la deoxipiridinolina/creatinina urinaria (marcador de la resorción de hueso) y una fosfatasa alcalina específica de hueso (marcador de la formación de hueso). A dosis de 5 mg, hay disminución evidente en la deoxipiridinolina/creatinina dentro de los 14 días de tratamiento (57).

Se observaron cambios en los marcadores de formación de hueso más tarde que los marcadores de resorción, tal y como se esperaba, estos cambios se debieron a la naturaleza de la resorción y formación de hueso; también fue evidente una disminución cercana al 20% en la fosfatasa alcalina específica de hueso dentro de los tres meses de tratamiento. La producción de marcadores de hueso alcanzó cerca del 40% debajo de los valores base por el sexto mes de tratamiento y permanecieron estables con tratamiento continuo por hasta tres años. La producción de hueso se ve disminuida tan rápidamente como lo son 14 días y como máximo 6 meses de tratamiento, logrando un nuevo estado estable más cercano al observado en mujeres premenopáusicas. El risedronato sódico no es un estrógeno y no tiene los beneficios y riesgos de la terapia con estrógenos (57).

Como resultado de la inhibición de la resorción de hueso, se observó una disminución en los datos base del calcio sérico (<1%), fosfato sérico (<3%) y el incremento compensatorio de los niveles séricos de PTH durante seis meses en un estudio clínico realizado en pacientes con osteoporosis. A los tres años, no hubo diferencias

significativas en el calcio, fosfato o niveles séricos de PTH entre el risedronato sódico y el grupo placebo (57).

En dos estudios clínicos con duración de un año, se evaluó el tratamiento y prevención de osteoporosis inducida por glucocorticoides, y se determinó que 5 mg de risedronato sódico disminuyó el colágeno urinario unido al N-telopéptido (un marcador de la resorción de hueso) y la fosfatasa alcalina sérica específica del hueso (un marcador de la formación de hueso) por 50% a 55% y 25% a 30% respectivamente, dentro de los 3 a 6 meses después de haber iniciado la terapia (57).

En pacientes tratados con 30 mg diarios de risedronato sódico durante dos semanas, la producción de hueso retornó a la normalidad en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Paget, lo cual fue evidenciado por la reducción significativa de la fosfatasa alcalina sérica, marcador de la formación de hueso, en la hidroxiprolina/creatinina y deoxipiridinolina/creatinina urinaria, marcadores de la resorción de hueso. También se observaron cambios estructurales radiográficos de las lesiones en huesos, especialmente el mejoramiento de la mayoría de éstas después del tratamiento con risedronato sódico. Adicionalmente, los datos histomorfométricos indican que el risedronato sódico puede desencadenar más estructuras óseas normales en estos pacientes (57).

Las radiografías tomadas a los pacientes tratados con 30 mg de risedronato sódico diarios, al inicio y después de 6 meses de tratamiento, demuestran que el risedronato sódico disminuye el grado de osteólisis en el esqueleto axial y apendicular. Las lesiones osteolíticas en las extremidades inferiores mejoraron o cambiaron en 15/16 (94%) de los pacientes; 9/16 (56%) de los pacientes tuvieron mejoría notoria en las lesiones osteolíticas. No se observaron evidencias de nuevas fracturas (57).

Tratamiento y prevención de la osteoporosis en mujeres post-menopáusicas

La osteoporosis se caracteriza por una disminución de la masa ósea y por un aumento en el riesgo de fracturas, comúnmente en la columna vertebral, cadera y muñeca (57).

El diagnóstico puede ser confirmado por el hallazgo de baja masa ósea, evidencia de fracturas a través de rayos X, historial de fracturas por osteoporosis, pérdida de peso o joroba debida a fracturas vertebrales (57).

La osteoporosis ocurre en ambos sexos, hombres y mujeres, pero es más común entre las mujeres después de la menopausia. En personas sanas, la formación y resorción de hueso está estrechamente conectada; el hueso viejo es resorbido y reemplazado por hueso nuevo. En la osteoporosis post-menopausia, la resorción excede a la formación del hueso, lo que conduce a la pérdida de hueso y al incremento de fracturas (57).

Después de la menopausia, este riesgo de fracturas en la columna vertebral y cadera aumenta, aproximadamente 40% de las mujeres de 50 años de edad experimentan una fractura relacionada con osteoporosis. Seguido a una de estas experiencias, el riesgo de una futura fractura aumenta cinco veces, comparado al riesgo en la población que no ha experimentado fracturas (57).

Osteoporosis inducida por glucocorticoides

El uso sostenido de glucocorticoides se asocia comúnmente con el desarrollo de osteoporosis, dando como resultado las fracturas (especialmente en la columna vertebral, cadera y costillas). Ocurre en ambos sexos y en todas las edades. El riesgo relativo de una fractura de cadera en pacientes con 7.5 mg/kg de prednisona es más del doble (RR=2.27); el riesgo relativo de fracturas en la columna vertebral se incrementa cinco veces (RR=5.18). La pérdida de hueso ocurre más rápidamente durante los primeros seis meses de terapia con pérdida persistente pero lenta de hueso mientras continua la terapia con glucocorticoides. La osteoporosis se produce como resultado de la disminución de la resorción de hueso sin inhibición directa de la formación de hueso (57).

Enfermedad de Paget:

Ésta es una enfermedad crónica con trastornos focales esqueléticos, caracterizada en gran medida por aumentos y desórdenes en la remodelación de hueso. La resorción excesiva por osteoclastos en el hueso va seguida por formación de hueso nuevo por los osteoblastos, dando como resultado el reemplazo de la arquitectura normal del hueso en forma desorganizada, aumentada y debilitando la estructura de éste (57).

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Paget pueden variar desde no tener síntomas hasta dolores severos en huesos, deformidad de hueso, fracturas patológicas y desórdenes neurológicos. La fosfatasa alcalina sérica, que es el marcador bioquímico utilizado con más frecuencia para determinar la actividad de esta enfermedad, proporciona una medida objetiva de la severidad del trastorno, así como la respuesta a la terapia (57).

Tratamiento de la Osteoporosis en mujeres postmenopáusicas

La eficacia de 5 mg diarios de risedronato sódico en el tratamiento de osteoporosis posmenopáusica fue demostrada en dos estudios randomizados, placebo controlados, a doble ciego; los cuales involucran aproximadamente a 4,000 mujeres postmenopáusicas bajo condiciones similares. El estudio multinacional (VERT MN) (risedronato sódico 5 mg, n=408) se realizó primariamente en Europa y Australia; un segundo estudio se realizó en Norte América (VERT NA) (risedronato sódico 5 mg, n=821). Los pacientes fueron seleccionados en base a evidencias radiográficas con fracturas vertebrales previas, y por consiguiente con la enfermedad establecida. El promedio de las fracturas vertebrales por paciente en el estudio fue de 4 en VERT MN, y 2.5 en VERT NA, con amplio margen de los niveles de BDM de la base de datos. Todos los pacientes en estos estudios recibieron 1000 mg diarios de calcio como suplemento. Los pacientes con niveles bajos de vitamina D (aproximadamente 40 nmol/L o menos) también recibieron como suplemento 500 UI diarias de vitamina D (57).

Los efectos positivos del tratamiento con risedronato sódico en BMD fueron demostrados en dos estudios amplios, randomizados, placebo controlados (BMD MN y BMD NA) en los cuales se reclutaron cerca de 1200 mujeres postmenopáusicas (risedronato 5mg, n=394) preferiblemente en base a baja masa ósea vertebral lumbar que una historia de fractura vertebral (57).

Efecto en fracturas vertebrales

Las fracturas en vértebras que no se encontraban deformadas (fracturas nuevas) y el empeoramiento de fracturas preexistentes se diagnosticaron a través de radiografías; algunas de estas fracturas estaban también asociadas a síntomas (fracturas clínicas). Las radiografías espinales fueron programadas anualmente y con análisis planeadas

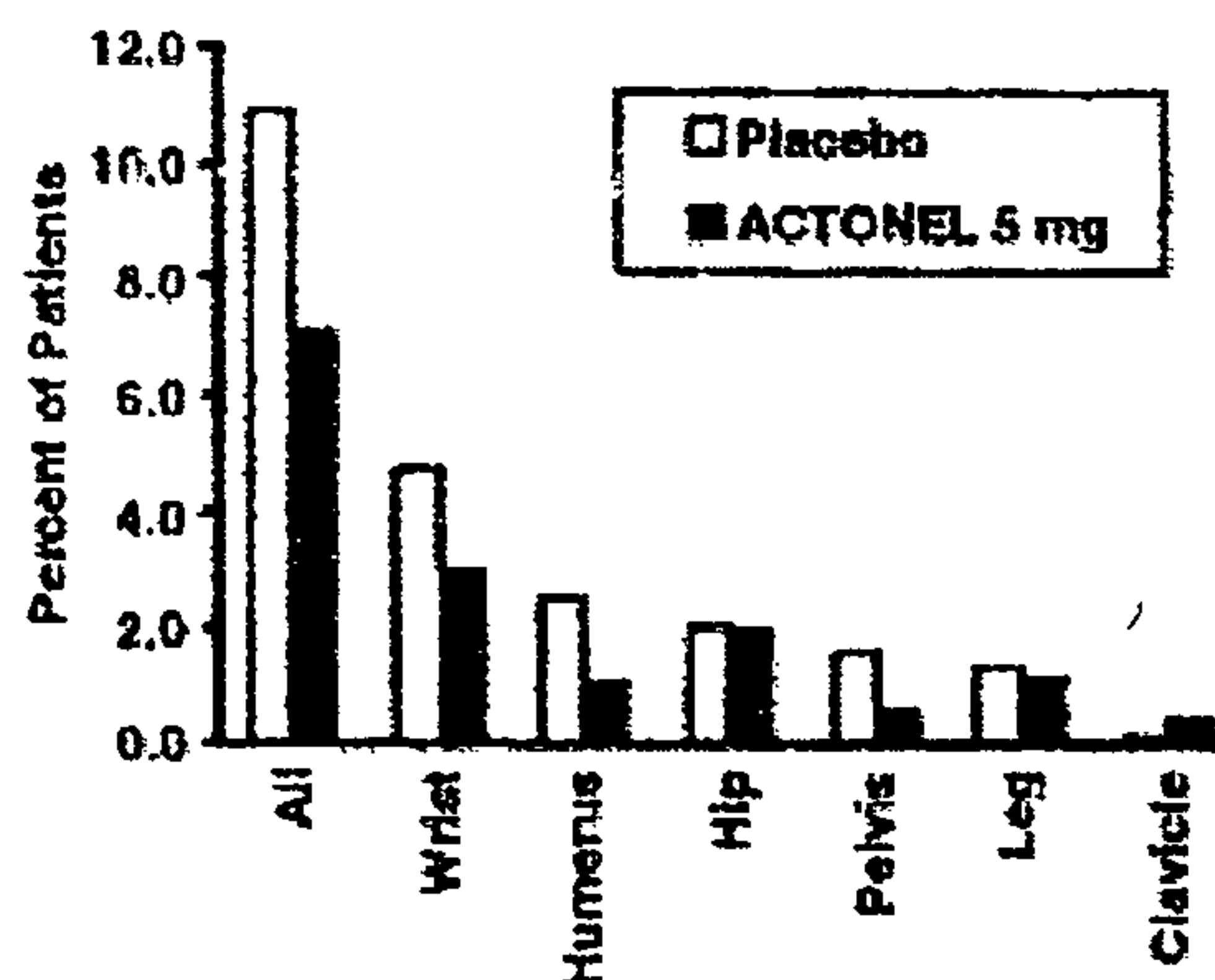
en base al tiempo en que al paciente se le diagnosticara la primer fractura. El primer punto de estos estudios fue la incidencia de una fractura vertebral nueva y agudizada a través del periodo de 0 a 3 años. La administración de 5 mg de risedronato sódico diarios redujo significativamente la incidencia de estas fracturas y de nuevas fracturas en ambos estudios VERT NA y VERT MN en todos los puntos medidos (Ver tabla). La reducción del riesgo observada en el subgrupo de pacientes en estudio que presentaban dos o más fracturas vertebrales fue similar al observado en a la población completa en estudio (57).

Efecto del risedronato sódico sobre el Riesgo de Fracturas Vertebrales				
	Proporción de pacientes con fractura (%) ^a			
VERT NA	Placebo N = 678	risedronato sódico 5 mg N = 696	Reducción de riesgo absoluto (%)	Reducción de riesgo relativo (%)
Nuevas Fracturas Agravadas				
0 – 1 año	7.2	3.9	3.3	49
0 – 2 años	12.8	8.0	4.8	42
0 – 3 años	18.5	13.9	4.6	33
Fracturas nuevas				
0 – 1 año	6.4	2.4	4.0	65
0 – 2 años	11.7	5.8	5.9	55
0 – 3 años	16.3	11.3	5.0	41
VERT MN	Placebo N = 346	risedronato sódico 5 mg N = 344	Reducción de riesgo absoluto (%)	Reducción de riesgo relativo (%)
Nuevas Fracturas Agravadas				
0 – 1 año	13.3	8.2	7.1	50
0 – 2 años	28.3	13.9	14.4	56
0 – 3 años	34.0	21.8	12.2	46
Fracturas nuevas				
0 – 1 año	13.3	5.6	7.7	61
0 – 2 años	24.7	11.6	13.1	59
0 – 3 años	29.0	18.1	10.9	49
^a Calculada con la metodología Kaplan-Meier				

Efecto en fracturas no vertebrales en la Osteoporosis

En VERT MN y VERT NA, la eficacia del punto final fue definido en base a todas las radiografías que confirmaban fracturas en sitios aceptados como asociados a la osteoporosis. La administración de 5 mg de risedronato sódico diarios redujo significativamente la incidencia de fracturas no vertebrales relacionadas con la osteoporosis durante tres años en VERT NA (8% vs. 5%; reducción del 39% del riesgo relativo) y reducción de la incidencia de fractura en VERT MN de 16% a 11%. Hubo una reducción significativa de 11% a 7% cuando los estudios fueron combinados con 36% de reducción del riesgo relativo. La siguiente figura muestra los resultados globales así como los resultados de los sitios esqueléticos individuales para los estudios combinados (57).

Fracturas relacionadas a la osteoporosis
Incidencia acumulada durante 3 años
VERT MN y VERT NA combinados



Efecto en la altura

En los dos estudios de tres años del tratamiento de la osteoporosis, se midió la altura anualmente por medio del estadiómetro. Tanto el grupo tratado con risedronato sódico como el placebo perdieron altura durante los estudios. Los pacientes que recibieron risedronato sódico tuvieron una pérdida estadísticamente menor de altura que aquellos que recibieron placebo. En VERT MN, la media del cambio de altura anual fue -1.3 mm/año en el grupo tratado con 5 mg de risedronato sódico diarios, comparado con el

grupo placebo con -2.4 mm/año. En VERT NA, la media del cambio de altura anual fue -0.7 mm/año en el grupo con 5 mg de risedronato sódico diarios comparado con -1.1 mm/año en el grupo placebo (57).

Efecto en la densidad mineral ósea

Los resultados de cuatro estudios randomizados, placebo controlados realizados en mujeres con osteoporosis postmenopáusica (VERT MN, VERT NA, BMD MN, BMD NA) demostraron que 5 mg diarios de risedronato sódico aumenta BMD en la columna vertebral, cadera y muñeca comparado a los efectos observados en el grupo placebo. El risedronato sódico invierte la pérdida de BMD, un factor central en la progresión de la osteoporosis. En ambos estudios VERT (VERT MN y VERT NA), el risedronato sódico produjo un aumento en el BMD lumbar que fue progresivo durante los tres años de tratamiento y fue estadísticamente significativo en relación a los datos base y al placebo en seis meses y en el resto de los puntos medidos (57).

Porcentaje del aumento en BMD desde la base datos en pacientes que reciben 5 mg de risedronato sódico o Placebo en el punto final ^a								
	VERT MN ^b		VERT NA ^b		BMD MN ^c		BMD NA ^c	
	Placebo n=323	5 mg n=323	Placebo n=599	5 mg n=606	Placebo n=161	5 mg n=148	Placebo n=191	5 mg n=193
Espina lumbar	1.0	6.6	0.8	5.0	0.0	4.0	0.2	4.8
Cuello femoral	-1.4	1.6	-1.0	1.4	-1.1	1.3	0.1	2.4
Trocanter femoral	-1.9	3.9	-0.5	3.0	-0.6	2.5	1.6	4.0
Radio medio	-1.5*	0.2*	-1.2*	0.1-	ND	ND	ND	ND
a. El valor final es el último punto medido del estudio para todos los pacientes a los que se les midió BMD a ese tiempo.								
b. La duración del estudio fue de 3 años.								
c. La duración del estudio fue de 1.5 a 2 años.								
* BMD de la parte media del radio se midió en un subset de los centros del VERT MN (placebo, n=222; 5 mg, n=214) y VERT NA (placebo, n=310; 5 mg, n=306).								
ND: No se realizó el análisis.								

Histología / Histomorfometría

Se obtuvieron biopsias óseas de 110 mujeres postmenopáusicas al punto final. Los pacientes recibieron diariamente risedronato sódico (2.5 mg ó 5 mg) o placebo durante 2 a 3 años. La evaluación histológica (n=103) de las mujeres tratadas con risedronato sódico no mostraron osteomalacia, daño en la mineralización ósea u otros efectos adversos en el hueso. Estos hallazgos demostraron que el hueso formado durante la administración de risedronato sódico es una cualidad normal. El parámetro histomorfométrico de la mineralización de la superficie, un índice de la producción de hueso, se evaluó según los datos bases y las muestras de biopsias post-tratamiento de 23 pacientes que recibieron 5 mg de risedronato sódico y 21 con placebo. La mineralización de la superficie disminuyó moderadamente en las pacientes tratadas con risedronato sódico (media del porcentaje de cambio: risedronato sódico 5 mg, - 74%; placebo, - 21%), consistente con los efectos conocidos del tratamiento de la producción de hueso (57).

Prevención de la Osteoporosis en Mujeres Postmenopáusicas

La administración de 5 mg diarios de risedronato sódico evitó la pérdida de hueso en la mayoría de estas mujeres (42 a 63 años de edad) con 3 años de menopausia, en un estudio placebo controlado de doble ciego con duración de 2 años en 383 pacientes (risedronato sódico 5 mg, n=129). Todos los pacientes de este estudio recibieron 1000 mg diarios de suplemento de calcio. Se observó aumento en BMD tan temprano como 3 meses después del inicio del tratamiento con risedronato sódico. Los 5 mg de risedronato sódico produjeron un incremento significativo en el BMD en la espina lumbar, cuello femoral y trocanter, comparado con el grupo placebo al final del estudio. La administración diaria de 5 mg de risedronato sódico fue también efectiva en los pacientes con bajo BMD en la espina lumbar y en aquellas con BMD normal. La densidad mineral ósea en el radio distal disminuyó tanto en el grupo con risedronato sódico y en el grupo placebo después de un año de tratamiento (57).

Administración combinada con terapia de reemplazo hormonal

Los efectos de la combinación de 5 mg diarios de risedronato sódico con 0.625 mg diarios de estrógenos conjugados (n=263) fueron comparados con los efectos de los estrógenos conjugados solos (n=261) en un estudio de un año randomizado, doble

ciego con mujeres de 37 a 82 años de edad, quienes tenían un promedio de 14 años postmenopausia. Los resultados de BMD para este estudio se presentan en la siguiente tabla (57):

Porcentaje de Cambio del BMD de los datos base Después de un año de tratamiento		
	Estrógeno 0.625 mg N=261	Risedronato sódico 5mg + Estrógeno 0.625 mg N=263
Espina Lumbar	4.6 ± 0.20	5.2 ± 0.23
Cuello femoral	1.8 ± 0.25	2.7 ± 0.25
Trocánter femoral	3.2 ± 0.28	3.7 ± 0.25
Radio distal	0.4 ± 0.14	0.7 ± 0.17

Histología / Histomorfometría

Se obtuvieron 53 biopsias óseas de mujeres en postmenopausia en el punto final. Las pacientes recibieron 5 mg de risedronato sódico + estrógenos o estrógenos solos una vez al día durante un año. La evaluación histológica (n=47) demostró que el hueso de las pacientes con risedronato sódico y estrógeno tenía estructura laminar y mineralización normal. El parámetro histomorfométrico de la mineralización de la superficie, el cual es una medida de la producción de hueso, se evaluó según los datos base y en las muestras de biopsia post-tratamiento de 12 pacientes tratadas con risedronato sódico con estrógeno y 12 tratadas únicamente con estrógeno. La mineralización disminuyó en ambos grupos (Media del porcentaje de cambio: risedronato sódico + Estrógeno: -79%; Estrógeno solo: -50%) (57).

Osteoporosis Inducida por glucocorticoides

Densidad mineral ósea: Se realizaron dos estudios doble ciego, placebo controlados con duración de un año en pacientes que tomaban ≥ 7.5 mg/día de prednisona o un equivalente demostrando que 5 mg de risedronato sódico diarios era efectivo en la prevención y tratamiento de osteoporosis inducida por glucocorticoides en hombres y mujeres que estaban iniciando o continuando con terapia de glucocorticoides (57).

El estudio de prevención involucró 228 pacientes (risedronato sódico 5mg: n=76; 18 a 85 años de edad), cada uno de ellos había iniciado terapia con glucocorticoides (dosis diaria mínima de 21 mg de prednisona) dentro de los 3 meses previos (la duración mínima antes del estudio fue de 1.8 meses) para trastornos reumáticos, de la piel y pulmonares. El BMD principal de la espina lumbar fue normal en los datos base (Promedio T: 0.684). Todos los pacientes de este estudio recibieron suplemento de 500 mg diarios de calcio. Cerca del tercer mes de tratamiento, y continuando el tratamiento durante un año más, el grupo placebo experimentó pérdidas en el BMD de la espina lumbar, cuello femoral y trocánter; mientras que el BMD se mantuvo o incrementó en el grupo con 5 mg de risedronato sódico. En cada lugar esquelético hubo diferencias estadísticamente significantes entre el grupo de risedronato sódico 5 mg y el grupo placebo en los diferentes puntos (meses: 3, 6, 9 y 12). Las diferencias en el tratamiento incrementaron con el tratamiento continuo. No obstante, incrementó el BMD del radio distal en el grupo con 5mg de risedronato sódico comparado con el grupo placebo; esta diferencia no es estadísticamente significativa. Las diferencias entre el grupo placebo y risedronato sódico 5mg después de un año fue de 3.8% en la espina lumbar, 4.1% en el cuello femoral y 4.6% en el trocánter. El risedronato sódico fue efectivo en la espina lumbar, cuello femoral y trocánter independientemente de la edad (<65 vs >=65), sexo, dosis anterior y simultánea de glucocorticoides o los datos BDM base. Los efectos positivos del tratamiento se observaron también en pacientes con un rango amplio de trastornos reumáticos que recibían glucocorticoides, de los cuales los más comunes fue la artritis reumatoidea, arteritis temporal y polimialgia reumática (57).

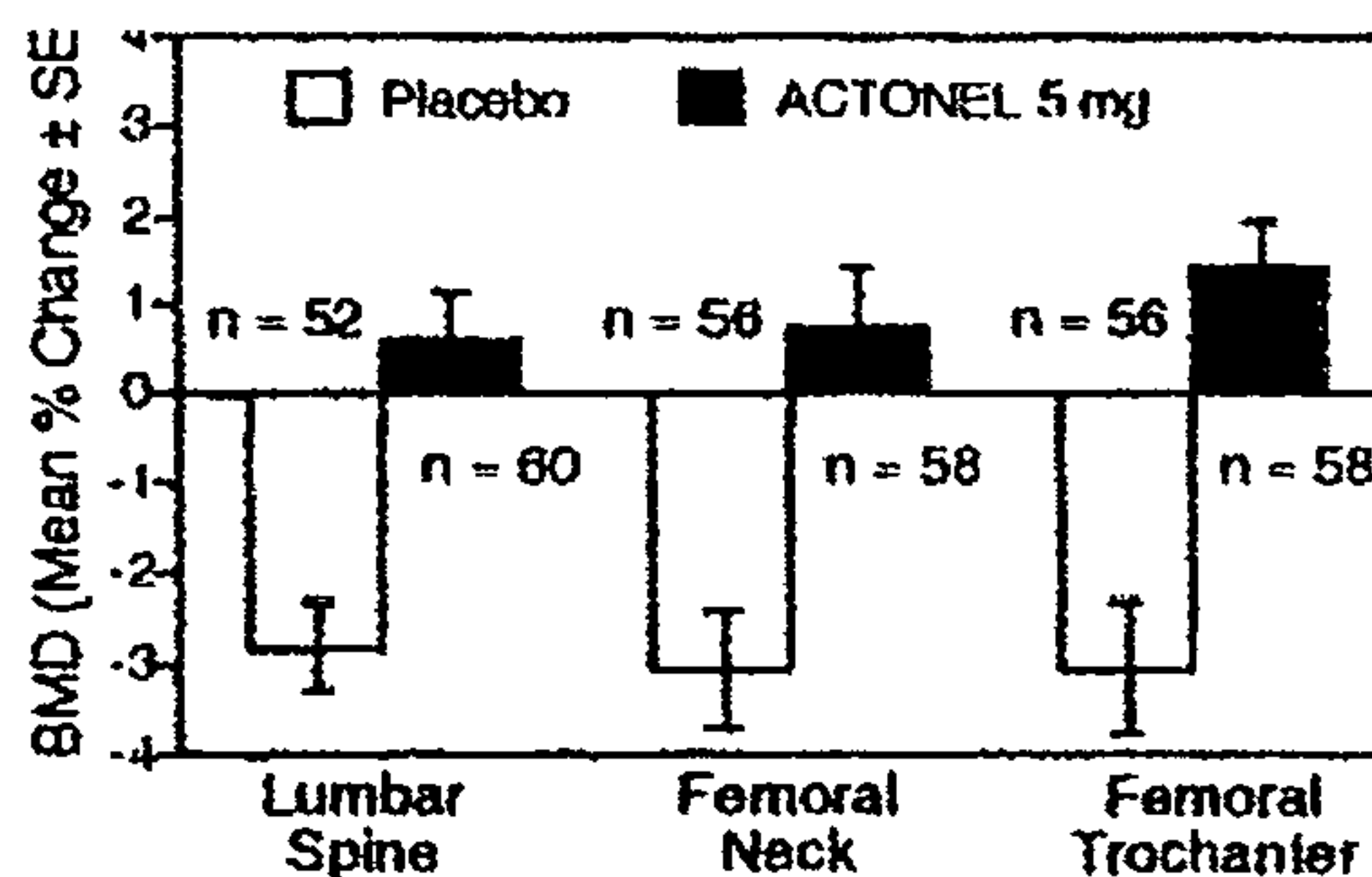
El estudio de tratamiento de diseño similar involucró a 290 pacientes (risedronato sódico 5mg: n=100; 19 a 85 años de edad) con uso continuo, a largo plazo (>=6 meses) de glucocorticoides (la duración mínima del uso antes del estudio fue de 60 meses; con una dosis diaria mínima de 15 mg de prednisona) en trastornos reumáticos, de la piel y pulmonares. Los datos base del BMD de la espina lumbar fue baja (1.63 SD por debajo de la población sana), el 28% de los pacientes con más de 2.5SD por debajo del valor mínimo. Todos los pacientes de este estudio recibieron suplemento de 1000 mg diarios de calcio y 400 UI de vitamina D (57).

Después de un año de tratamiento, el BMD del grupo placebo se encontraba entre +/- 1% de los niveles base de la espina lumbar, cuello femoral y trocánter. Los 5 mg de risedronato sódico aumentaron el BMD de la espina lumbar (2.9%), cuello femoral

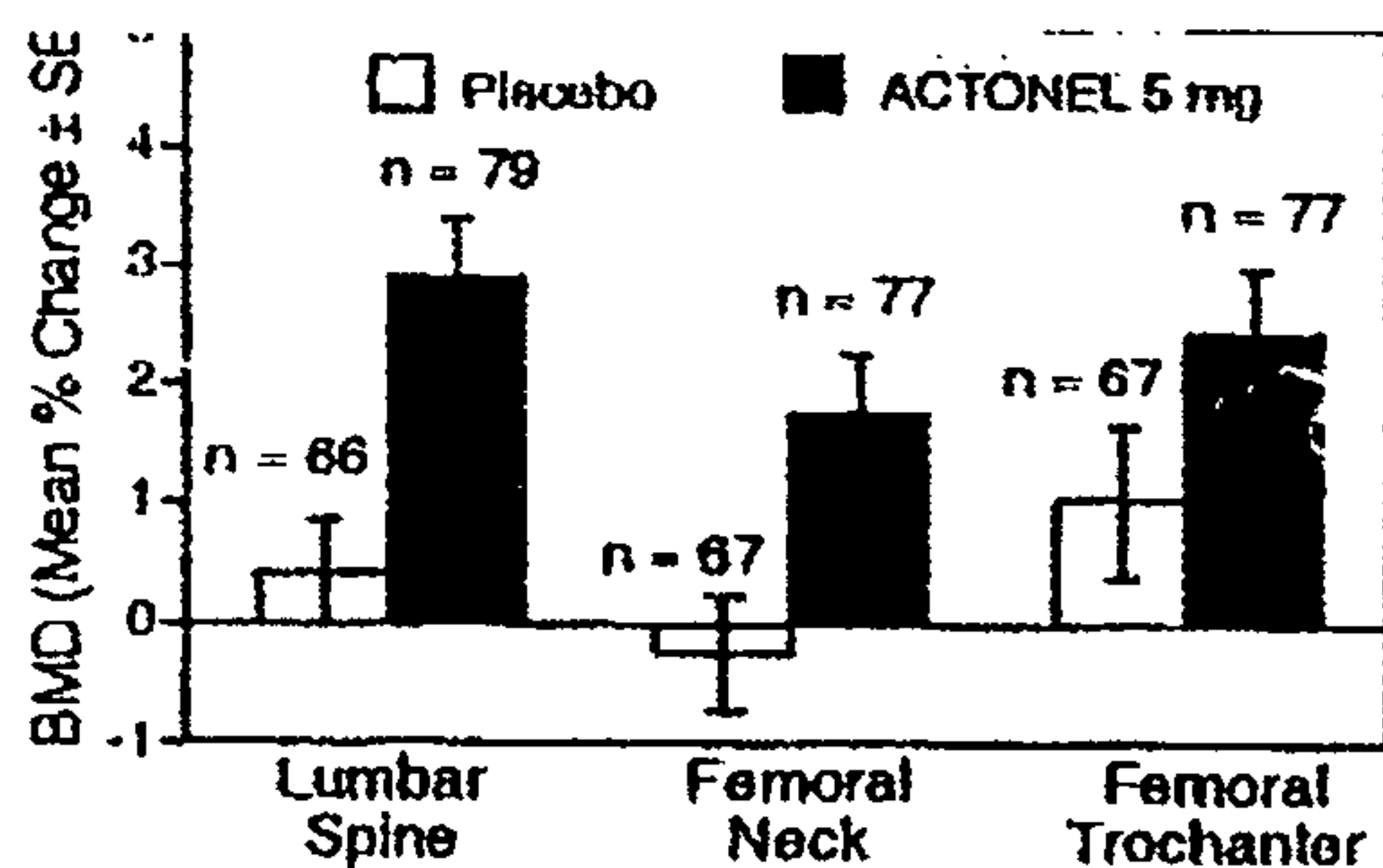
(1.8%) y trocánter (2.4%). Las diferencias entre el grupo con risedronato sódico y el placebo fueron de 2.7% en la espina lumbar, 1.9% en el cuello femoral y 1.6% en el trocánter. Las diferencias fueron estadísticamente significantes en la espina lumbar y cuello femoral pero no lo fue en el trocánter femoral (57).

El risedronato sódico fue similarmente efectivo en los valores de BMD de la espina lumbar a pesar de la edad (< 65 vs. \geq 65), sexo o de la dosis de glucocorticoides recibida antes del estudio. Los efectos positivos del tratamiento se observaron también en pacientes con un rango amplio de trastornos reumáticos que recibían glucocorticoides, de los cuales los más comunes fue la artritis reumatoidea, artritis temporal y polimialgia reumática (57).

**Cambios en el BMD de los datos base
Pacientes con reciente inicio
de terapia con Glucocorticoides**



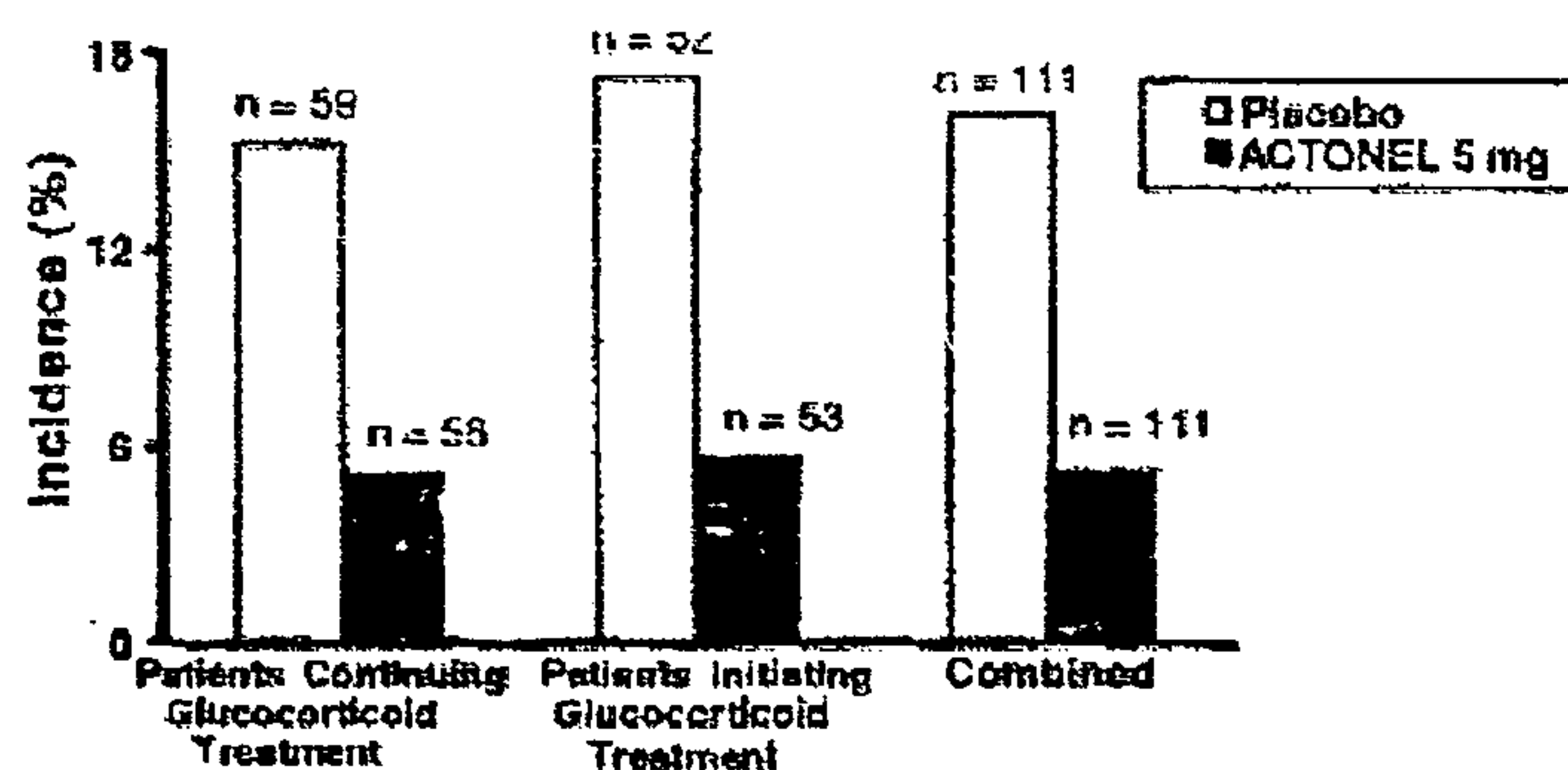
**Cambios en el BMD de los datos base
Pacientes con terapia a largo plazo
de Glucocorticoides**



Fracturas vertebrales

En el estudio de prevención de pacientes que inician con glucocorticoides, la incidencia de fracturas vertebrales durante un año se redujo desde 17% en el grupo placebo hasta 6% en el grupo con risedronato sódico. En el estudio de tratamiento en pacientes con tratamiento continuo de glucocorticoides, la incidencia de fracturas vertebrales se redujo del 15% en el grupo placebo a 5% en el grupo con risedronato sódico. La reducción estadísticamente significativa en la incidencia de fracturas de vértebras según el análisis de los estudios combinados corresponde a un riesgo absoluto de reducción del 11% y un riesgo relativo de 70%. Todas las fracturas vertebrales se diagnosticaron mediante radiografías, algunas de ellas también se asociaban con los síntomas (57).

**Incidencia de fracturas vertebrales
En pacientes con terapia de inicio
o tratamiento continuo de glucocorticoides**



Histología / Histomorfometría

Se obtuvieron biopsias de hueso en el punto final de 40 pacientes con terapia de glucocorticoides. Los pacientes recibían diariamente risedronato sódico (2.5 mg ó 5 mg) o placebo durante una año. La evaluación histológica (n=33) mostró que el hueso formado durante el tratamiento con risedronato sódico fue de estructura laminar y mineralización normal sin anomalías en el hueso o médula. Se evaluó el parámetro histomorfométrico de la mineralización de superficie de los datos base y post tratamiento en las biopsias de 10 pacientes tratados con 5 mg de risedronato

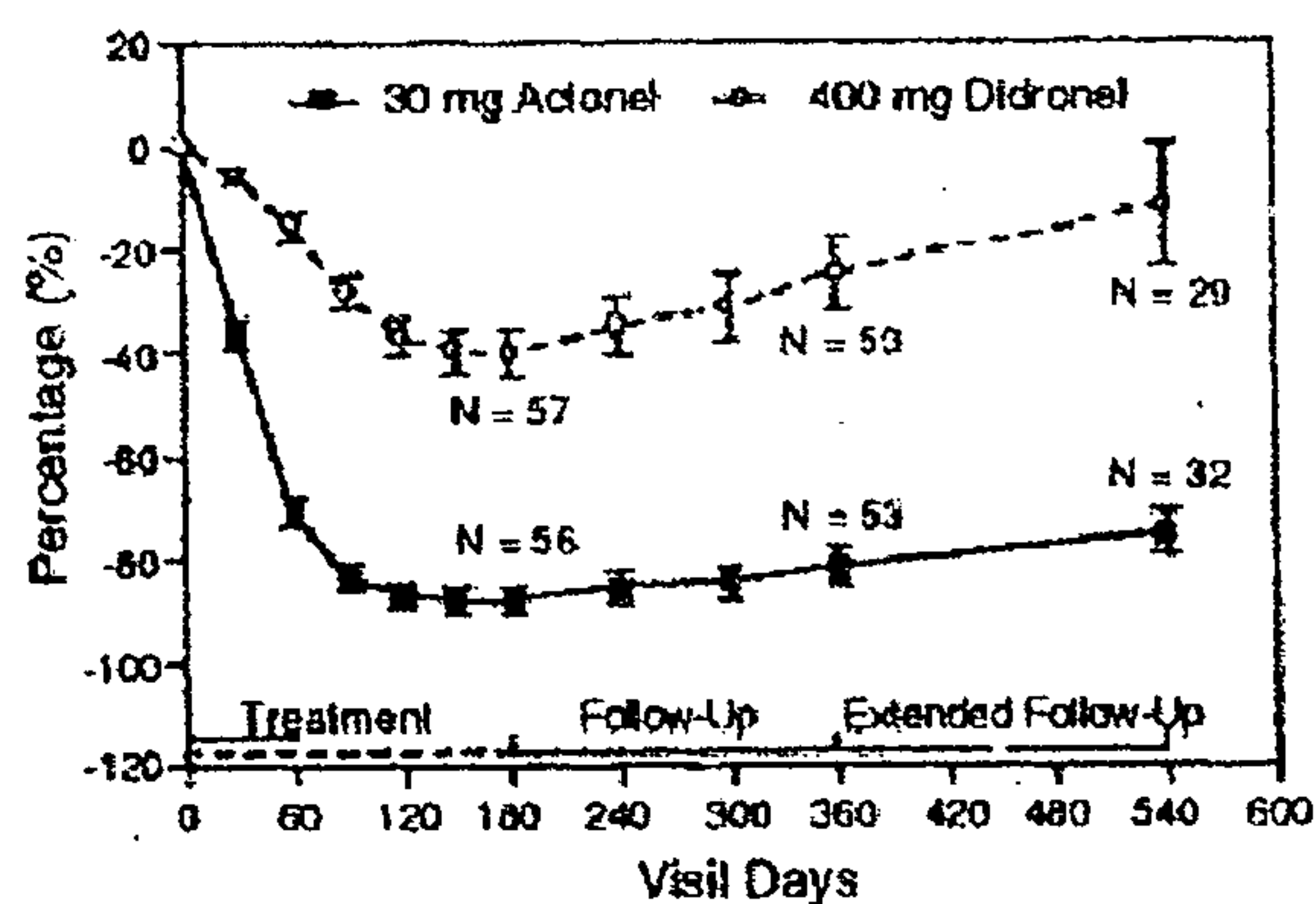
sódico. La mineralización de la superficie disminuyó 24% (porcentaje medio de cambio) en estos pacientes (57).

Tratamiento de la enfermedad de Paget

Se demostró la eficacia del risedronato sódico en dos estudios clínicos que involucraban a 120 hombres y 65 mujeres. En un estudio controlado a doble ciego de pacientes con enfermedad de Paget de moderada a severa (con niveles séricos de fosfatasa alcalina de por lo menos el doble del valor normal máximo), los pacientes fueron tratados con 30 mg de risedronato sódico durante dos meses o con 400 mg diarios de Didronel (etidronato disódico) durante seis meses. Al día 180, el 77% (43/56) de los pacientes tratados con risedronato sódico, lograron la normalización de los niveles séricos de fosfatasa alcalina, comparado al 10.5% (6/57) de los pacientes tratados con Didronel ($p < 0.001$). Al día 540, 16 meses después de discontinuar la terapia, el 53% (17/32) de los pacientes tratados con risedronato sódico y 14% (4/29) de los pacientes con Didronel, permanecieron con remisión bioquímica (57).

Durante los primeros 180 días del estudio controlado, 85% (51/60) de los pacientes con risedronato sódico demostraron una reducción $\geq 75\%$ de los datos base de la fosfatasa alcalina sérica con dos meses de tratamiento comparado al 20% (12/60) en el grupo con Didronel con seis meses de tratamiento ($p < 0.001$). Los cambios en el exceso de fosfatasa alcalina sérica son significativos únicamente seguidos de 30 días de tratamiento, con un 36.5% de reducción en la fosfatasa alcalina sérica en ese momento, comparado al 6% de reducción observado con Didronel en ese mismo punto ($p < 0.01$) (57).

Porcentaje principal de cambio de los datos base en el exceso de fosfatasa alcalina sérica



La respuesta a la terapia con risedronato sódico fue similar en pacientes con enfermedad de Paget moderada a severa. La siguiente tabla muestra el porcentaje principal de la reducción de la fosfatasa alcalina sérica en el día 180 en pacientes con enfermedad moderada o severa (57).

Porcentaje principal de la reducción de fosfatasa alcalina sérica						
Al día 180 según severidad de la enfermedad						
		30 mg risedronato sódico		400 mg Didronel		
Subgrupo:		Datos base	% Principal		Datos base	% Principal
Severidad de la enfermedad (AP)	N	séricos AP (U/L)*	reducción	N	séricos AP (U/L)*	reducción
> 2, < 3 × ULN	32	271.6 +/- 5.3	-88.1	22	277.9 +/- 7.5	-44.6
>= 3, < 7 × ULN	14	475.3 +/- 28.8	-87.5	25	480.5 +/- 26.44	-35.0
>= 7 × ULN	8	1336.5 +/- 134.19	-81.8	6	1331.5 +/- 167.58	-47.2

* ULN= límite superior del normal

La respuesta a la terapia con risedronato sódico fue similar entre pacientes que recibieron previamente terapia para la enfermedad de Paget y entre los que no la recibieron. En el estudio controlado, cuatro pacientes que no tuvieron respuesta a una o más terapias anti-Paget (calcitonina, didronel) respondieron al tratamiento con 30 mg diarios de risedronato sódico (definidos por al menos un 30% de cambio desde los datos base). Cada uno de estos pacientes lograron por lo menos 90% de reducción de

los datos originales en el exceso de fosfatasa alcalina sérica; tres pacientes alcanzaron la normalización de los niveles de ésta (57).

Se estudió la histomorfometría del hueso en 14 pacientes con biopsias óseas: nueve pacientes tenían biopsias de lesiones óseas ocasionadas por la enfermedad de Paget y cinco pacientes con biopsias sin estas lesiones. Los resultados de las biopsias en los pacientes sin lesiones no revelaron osteomalacia, daño en la remodelación del hueso o inducción de un descenso en la producción de hueso en pacientes tratados con risedronato sódico (57).

4.2 Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

La absorción después de una dosis oral es relativamente rápida ($t_{max} \sim 1$ hora), ocurre completamente en el tracto gastrointestinal superior. La fracción de la dosis absorbida es independiente de la dosis estudiada (una dosis, 2.5 a 30 mg; múltiples dosis, 2.5 a 5 mg). Las condiciones sostenidas en el suero se observaron dentro de 57 días de dosificación diaria. La biodisponibilidad oral de una tableta de 30 mg es de 0.63% (90% CI: 0.54% a 0.75%) y es comparable a una solución. El grado de absorción de una dosis de 30 mg (10 mg TID) 0.5 horas antes del desayuno se reduce por 55% comparado a la dosis en el estado de ayuno (ningún alimento o bebida durante 10 horas ó 4 horas después de la dosis). La dosis una hora antes del desayuno reduce el grado de absorción por 30% comparado a la dosis en el estado de ayuno. La dosificación 0.5 horas antes del desayuno ó 2 horas después de una comida da como resultado un grado similar de absorción. El risedronato sódico es efectivo cuando se administra como mínimo 30 minutos antes del desayuno (57).

Distribución

El estadio principal del volumen de distribución en humanos es 6.3 L/kg. La unión de proteínas en el plasma humano con la droga es cerca del 24%. Estudios preclínicos en ratas y perros, los cuales fueron dosificados por vía intravenosa con una dosis de [14 C] risedronato indican que aproximadamente el 60% de la dosis se distribuye en el hueso, la dosis restante es excretado en la orina. Después de múltiples dosis orales

en ratas, se encontró risedronato en tejidos blandos en un rango de 0.001% a 0.01% (57).

Metabolismo

No hay evidencia de que el risedronato tenga metabolismo sistémico (57).

Eliminación

Aproximadamente la mitad de la dosis absorbida se excreta en la orina dentro de las primeras 24 horas y el 85% de una dosis intravenosa se recupera en la orina durante 28 días. El clearance renal es de 105 mL/min (CV=34%) y el clearance total es de 122 mL/min (CV=19%). El clearance renal no es dependiente de la concentración y existe una relación lineal entre el clearance renal y el clearance de creatinina. La porción de la droga que no fue absorbida se elimina sin cambios en las heces. Una vez el risedronato ha sido absorbido, el tiempo de la concentración sérica es multifásica con una vida media inicial cercana a 1.5 horas y una vida media exponencial final de 480 horas. Esta vida media final es una hipótesis que representa la disociación del risedronato desde la superficie del hueso (57).

4.3 Datos preclínicos sobre seguridad

El risedronato demostró potente actividad antiosteoclástica y antiresortiva en ratas. La masa ósea y la fuerza biomecánica tuvo incremento dependiente de la dosis, con dosis orales de hasta 4 y 25 veces a la recomendada en humanos (5 mg basada en el área de superficie: mg/m²). El tratamiento de risedronato mantuvo correlación positiva entre la masa ósea y la fuerza biomecánica; no tuvo efecto negativo en la estructura ósea o en la mineralización (57).

En perros tratados con dosis orales de 1 mg/kg/día (aproximadamente 5 veces la dosis humana, basada en área de superficie), el risedronato causó retraso en la sanación de la fractura de radio. El retraso observado es similar al causado con otros bifosfonatos. Este efecto no ocurre a dosis de 0.1 mg/kg/día (aproximadamente 0.5 veces la dosis en humanos) (57).

Un ensayo en ratas demostró que el risedronato no interfiere con la mineralización del hueso en las ratas jóvenes examinadas (5 mg/kg/día en este ensayo) lo cual indica

macho, hubo atrofia epididimal e inflamación testicular a dosis 40 mg/kg/día (aproximadamente 13 veces a la usada en humanos). La atrofia testicular fue notoria también en ratas macho después de 13 semanas de tratamiento a dosis orales de 16 mg/kg/día (aproximadamente 5.2 veces a la utilizada en humanos). Hubo maduración de espermatozoides de moderada a severa después de 13 semanas en perros macho a dosis orales de 8mg/kg/día (aproximadamente 8 veces a la utilizada en humanos). Estos hallazgos tienden a incrementarse en severidad con dosis elevadas y exposición prolongada (57).

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos (57).

Uso geriátrico

De los pacientes que recibieron risedronato sódico en los estudios de osteoporosis post-menopausia, el 43% se encontraban entre 65 y 75 años de edad, el 20% por encima de 75. Las proporciones correspondientes fueron de 26% y 11% en los estudios de osteoporosis inducida por glucocorticoides y el 40% y 26% en los estudios de la enfermedad de Paget. No se observaron diferencias en eficacia o seguridad entre los pacientes jóvenes y en los pacientes ancianos (57).

Uso en hombres

Se ha demostrado la seguridad y eficacia en hombres con tratamiento de risedronato sódico, tanto en la enfermedad de Paget como en la prevención de osteoporosis inducida por glucocorticoides. No obstante, no se ha establecido la seguridad y eficacia en hombres con osteoporosis debida a otras causas (57).

5. Datos Farmacéuticos

5.1 Incompatibilidades

No procede (26).

5.2 Precauciones especiales de conservación

Debe mantenerse a temperaturas entre 20°-25°C (68°-77°F) (57).

5.3 Naturaleza y contenido del envase

Frasco con 30 tabletas recubiertas de 5mg o de 30 mg (57).

5.4 Instrucciones de uso / manipulación

El paciente debe tener atención particular para recibir las instrucciones de dosificación, así como que los beneficios clínicos pueden fallar si no se toma la droga de acuerdo a estas instrucciones. El risedronato sódico debe tomarse específicamente 30 minutos antes de la primer comida o bebida del día (57).

Para facilitar la liberación en el estómago y para reducir la irritación esofágica, los pacientes deben tomarlo en una posición recta (sentado o de pie) con un vaso con agua (6 a 8 onz). El paciente no debe acostarse por lo menos después de 30 minutos de haber tomado el medicamento. No debe masticar o chupar la tableta debido a que produce irritación orofaríngea (57).

Debe indicarse que si el paciente desarrolla síntomas de algún trastorno esofágico (como dificultad o dolor al tragar, dolor retrosternal) debe consultar a su médico antes de continuar con el risedronato sódico (57).

El paciente debe recibir suplementos de calcio y vitamina D si la dieta es inadecuada. Los suplementos de calcio, aluminio y magnesio pueden interferir en la absorción del risedronato sódico, por lo que deben tomarse a diferente tiempo (57).

VIII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El daclizumab, dalfopristina / quinupristina, drospirenona / etinilestradiol, eietriptan, etanercept, insulina glargina y risedronato sódico son las moléculas nuevas registradas en el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines de la Dirección General de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud del Ministerio de Salud de Guatemala, en el periodo de enero del 2000 a junio del 2001, las cuales se determinaron a través de la consulta del libro de registros del 2000 y 2001 de productos farmacéuticos del Departamento.

La incorporación de nuevos fármacos en el mercado hace que el profesional sanitario se vea en la necesidad de obtener información científica y actualizada sobre éstos, lo cual le permite que el paciente reciba una atención adecuada. En Guatemala la información de las nuevas moléculas se obtiene a través de las casas farmacéuticas al momento de promocionar el medicamento y no a través de un programa de información constante para el profesional de la salud. Esto perjudica en la atención que se brinda al paciente, ya que en ocasiones ni se conoce la existencia de un nuevo medicamento; en la aplicación de terapias alternativas que pueden ser más efectivas para el tratamiento de enfermedades, el conocimiento de contraindicaciones y reacciones adversas graves, entre otros.

El proceso de autorización de un medicamento para su comercialización en el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines se realiza en base a información publicada en fuentes terciarias (libros) y si en caso no se obtiene información de estas fuentes, se recurre a otras fuentes como lo son las publicaciones de la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) o la Agencia Española del Medicamento (EMA), que son autoridades sanitarias de otros países; o bien se revisa los estudios presentados por la casa farmacéutica. Las autoridades sanitarias anteriormente mencionadas (FDA, EMA) permiten el acceso a las fichas técnicas de los medicamentos aprobados en su país, permitiendo que el profesional sanitario conozca los fármacos que tienen permitida la comercialización en su país, así como las indicaciones terapéuticas, dosificación, reacciones adversas, contraindicaciones y el resto de información que debe contener una ficha técnica.

El Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines de la Dirección General de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud del Ministerio de Salud de Guatemala, debería ser el encargado de mantener disponible las fichas de los medicamentos con registro sanitario de referencia en nuestro país, así como fácil acceso de ésta, tanto para los profesionales de la salud como para el mismo Departamento, permitiendo contar con monografías

de referencia de estas moléculas, para que sean utilizadas en posteriores solicitudes de registro sanitario. Además, estas fichas aseguran que la información publicada es fidedigna, pues son aprobadas por la autoridad sanitaria competente que haya expedido la autorización de la comercialización del producto.

Se pretende que con la elaboración de fichas técnicas (sean de moléculas nuevas o ya conocidas) se establezcan fuentes de consulta para los profesionales de la salud de Guatemala, así como establecer monografías de referencia para posteriores solicitudes de registro sanitario, contribuyendo a contrarrestar la falta de información y a lograr el uso racional de los medicamentos.

IX. CONCLUSIONES

1. Las moléculas nuevas registradas en el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines de la Dirección General de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud del Ministerio de Salud de Guatemala, en el periodo de enero del 2000 a junio del 2001 son el daclizumab, dalfopristina / quinupristina, drospirenona / etinilestradiol, eletriptan, etanercept, insulina glargina y risedronato sódico.
2. Las fichas técnicas presentadas cumplen con la función de documentos de referencia para los profesionales de la salud, proporcionan información científica esencial sobre una especialidad farmacéutica y aportan ventajas al profesional sanitario, ya que permiten brindar al paciente atención adecuada, así como información científica y actualizada sobre los medicamentos.
3. En Guatemala no existe un sistema de información adecuado y estandarizado de medicamentos, que permita identificar fácilmente las moléculas nuevas registradas en el país y acceder a la información científica esencial sobre una especialidad farmacéutica.
4. El acceso a información reciente de medicamentos en Guatemala se ve limitada por el nivel económico, ya que ésta generalmente se encuentra disponible en artículos publicados en fuentes primarias que no son accesibles en algunos sectores del país.

X. RECOMENDACIONES

1. Establecer un sistema de información adecuado y estandarizado de medicamentos en Guatemala, para permitir fácil acceso a la información científica esencial sobre una especialidad farmacéutica.
2. Cumplir con el Artículo 99 del Reglamento para el Control Sanitario de los Medicamentos y Productos Afines, el cual establece que "la información y promoción dirigida a los profesionales sanitarios debe estar de acuerdo con los datos contenidos en el registro sanitario de referencia y debe ser rigurosa, bien fundada, objetiva y no inducir a error, de acuerdo con la legislación vigente y ajustarse a la monografía respectiva" a través de la elaboración de fichas técnicas de los medicamentos comercializados en el país.
3. Que el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines de la Dirección General de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud del Ministerio de Salud de Guatemala establezca un sistema que permita identificar fácilmente las moléculas nuevas registradas en el país.
4. Crear maneras de determinar las moléculas nuevas de los expedientes revisados por el Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos, ya que los que han sido revidados por este Centro únicamente tienen como distintivo un fólder color verde, sin importar si es renovación, molécula nueva o de nuevo registro.
5. Dar continuidad a la elaboración de fichas técnicas.

XI. REFERENCIAS

1. Abajo, F. Los efectos adversos de los medicamentos y la información a los usuarios. Percepción, evaluación y comunicación de los riesgos. España. Agencia Española del Medicamento. Pp. 16.
2. Alertas DIGEMID 1997-2000. Perú, Ministerio de Salud. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. 2001. Pp. 59.
3. Batres, B. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines de la Dirección General de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud del Ministerio de la Salud de Guatemala.
4. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia. España. Ministerio de Sanidad y Consumo, Agencia Española del Medicamento. 2000. Pp. 44.
5. Documentación de Curso de Farmacovigilancia. Antigua Guatemala. s.e.7-18 mayo del 2001.
6. Laporte, J.R., Tognoni, G. Principios de epidemiología del medicamento. Salud Pública. 2 ed. España. Masson, Salvat Medicina. 1993. Pp. 271.
7. Notas de Revisión General. Guatemala. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines.
8. Procedimiento de Comunicación de Riesgos a Profesionales Sanitarios. España. Ministerio de Sanidad y Consumo, Agencia española del Medicamento. 2001. Pp. 7
9. Procedimiento Estándar de Operación de Requisitos para Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos, F-JE-d-010. Versión 2. Guatemala. Dirección General de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Marzo, 2000.
10. Procedimiento Estándar de Operación de Evaluación de Expediente para Registro Sanitario de Medicamento, Producto nuevo, Renovación de Registro o Evaluado por CEGIMED, F-AS-b-002. Guatemala. Dirección General de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Unidad de Autorización Sanitaria. Noviembre, 1999. Pp.6.
11. Reglamento para el Control Sanitario de los Medicamentos y Productos Afines. Acuerdo Gubernativo Número 712-99. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. 1999. Pp. 35
12. Solicitud de Registro, Formato F-MC-g-011. Versión 2. Guatemala. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Mayo 2000.
13. <http://content.nejm.org/cgi/reprint/343/4/230.pdf>
14. <http://content.nejm.org/cgi/reprint/344/5/333.pdf>
15. <http://content.nejm.org/cgi/reprint/345/16/1155.pdf>
16. <http://content.nejm.org/cgi/reprint/345/5/340.pdf>
17. <http://content.nejm.org/cgi/reprint/346/4/257.pdf>

18. <http://content.nejm.org/cgi/reprint/346/8/580.pdf>
19. <http://content.nejm.org/cgi/reprint/346/9/642.pdf>
20. <http://content.nejm.org/cgi/reprint/347/17/1342.pdf>
21. <http://content.nejm.org/cgi/reprint/348/5/433.pdf>
22. <http://content.nejm.org/cgi/reprint/348/7/618.pdf>
23. <http://content.nejm.org/cgi/search?fulltext=eletriptan&sortspec=PUBDATE SORTDATE+desc+Score+desc>
24. http://neuro-www.mgh.harvard.edu/forum_2/HeadacheF/8.5.9911.31AMNewDrug.Elet.html
25. <http://sinaem.agemed.es:83/presentacion/VisualizaFichero.asp?sCodNac=669903&sExtDoc=DOC&sTipo=1>
26. <http://sinaem.agemed.es:83/presentacion/VisualizaFichero.asp?sCodNac=721399&sExtDoc=DOC&sTipo=1>
27. <http://sinaem.agemed.es:83/presentacion/VisualizaFichero.asp?sCodNac=789586&sExtDoc=DOC&sTipo=1>
28. <http://sinaem.agemed.es:83/presentacion/VisualizaFichero.asp?sCodNac=955724&sExtDoc=DOC&sTipo=1>
29. <http://www.achenet.org/news/latest.php>
30. <http://www.actonel.com/pi.html>
31. <http://www.cfsan.fda.gov/~frf/forum01/A198D18.htm>
32. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/3087100en.pdf>
33. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/3163102en.pdf>
34. <http://www.eudra.org/humandocs/Humans/EPAR/Enbrel/Enbrel.htm>
35. <http://www.eudra.org/humandocs/Humans/EPAR/Enbrel/Enbrel.htm-2>
36. <http://www.eudra.org/humandocs/Humans/EPAR/Lantus/Lantus.htm>
37. <http://www.eudra.org/humandocs/Humans/EPAR/Zenapax/Zenapax.htm>
38. <http://www.eudra.org/humandocs/Humans/EPAR/Zenapax/Zenapax.htm-1>
39. <http://www.eur.nl/fgg/pharm/antoin06.PDF>
40. <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/ANS00976.html>
41. <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/NEW00606.html>
42. <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/NEW00606.html>
43. <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/NEW00663.html>

44. <http://www.fda.gov/cber/label/etanimm011502LB.pdf>
45. <http://www.fda.gov/cber/label/etanimm060600LB.txt>
46. <http://www.fda.gov/cber/products/dacihof121097.htm-1>
47. <http://www.fda.gov/cber/products/dacihof121097.htm-2>
48. <http://www.fda.gov/cber/products/dacihof121097.htm-3>
49. <http://www.fda.gov/cber/products/etanimm011502.htm>
50. <http://www.fda.gov/cber/products/etanimm011601.htm>
51. <http://www.fda.gov/cber/products/etanimm052799.htm>
52. <http://www.fda.gov/cber/products/etanimm100199.htm>
53. <http://www.fda.gov/cder/approval/s.htm>
54. <http://www.fda.gov/cder/approval/s.htm>
55. <http://www.fda.gov/cder/consumerinfo/druginfo/SYNERCID.htm>
56. <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2000/21081lbl.pdf>
57. <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2002/20835se2009lbl.pdf>
58. http://www.fda.gov/cder/foi/label/2002/21016_relpax_lbl.pdf
59. http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/20835S001_Actonel_biopharmr.pdf
60. http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/20835S001_Actonel_medr_P1.pdf
61. http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/20835S001_Actonel_medr_P2.pdf
62. http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/20835S001_Actonel_medr_P3.pdf
63. http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/20835S001_Actonel_pharmr_P1.pdf
64. http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/20835S001_Actonel_pharmr_P2.pdf
65. http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/21-098_Yasmin.htm
66. http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/21-098_Yasmin_prntlbl.pdf
67. http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/21-098_Yasmin_statr.pdf
68. http://www.fda.gov/cder/foi/nda/98/20835_Actonel_pharmr_P1.pdf
69. http://www.fda.gov/cder/foi/nda/98/20835_Actonel_statr.pdf
70. http://www.fda.gov/cder/foi/nda/99/50747_Synercid_prntlbl.pdf
71. <http://www.fda.gov/cvm/antimicrobial/041900c.pdf>

72. <http://www.fda.gov/cvm/index/updates/ra2.htm>
73. <http://www.fda.gov/cvm/index/updates/RA2up.html>
74. <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2000/enbrei.htm>
75. <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2000/enbrei2.htm>
76. <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2000/safety00.htm#enbrei>
77. <http://www.fda.gov/nctr/science/journals/text/vol1iss1/rrp0701.htm>
78. <http://www.fda.gov/oc/oms/ofm/budget/2000/bioanimal.htm>
79. <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/041900d.pdf>
80. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/98d1146/c000055.pdf>
81. <http://www.migraines.org/treatment/proreipx.htm>
82. <http://www.pgpharma.com/pi/US-Actonel.pdf>
83. <http://www.pharmacist.com/pdf/lantus.pdf>
84. <http://www.pharmj.com/Editorial/20010630/clinical/triptan.html>
85. <http://www.rxpalace.com/DrugBriefs/Lantus.htm>

ANEXOS

XII. Anexos	197
Anexo No. 1. Solicitud de Registro. Formato F-MC-g-011	198
Anexo No. 2. Formulario de Composición Número F-AS-g-007	200
Anexo No. 3. Leyendas Reglamentarias del empaque de productos farmacéuticos para Registro Sanitario de Referencia	201
Anexo No. 4. Notas de Revisión General para Solicitud de Registro Sanitario de Referencia	203

ANEXOS

Anexo No. 1

Solicitud de Registro, Formato F-MC-g-011

DEPARTAMENTO DE REGULACION
Y CONTROL DE PRODUCTOS
FARMACEUTICOS Y AFINES

F-MC-g-011
Mayo 2003
Versión 2

SOLICITUD DE
REGISTRO

No. Registro Anterior	<input type="text"/>	Fecha de vencimiento:	<input type="text"/>	AQUI Adherir timbre de Colegio Profesional
No. Registro Actual	<input type="text"/>	Fecha de Resolución:	<input type="text"/>	
Serie	<input type="text"/>	Fecha de Vencimiento:	<input type="text"/>	
SOLICITUD PARA:		Plaguicida <input type="checkbox"/>	Radiofármaco <input type="checkbox"/>	
		Origen Alterno <input type="checkbox"/>	Medicamento <input type="checkbox"/>	
Homeopático <input type="checkbox"/>		Biológico <input type="checkbox"/>	Genérico <input type="checkbox"/>	
DATOS GENERALES				
NOMBRE DEL PRODUCTO				
LABORATORIO FABRICANTE O PRODUCTOR				
PAIS DE FABRICACION				
PARA QUEH SE PRODUCE O FABRICA				
PAIS DE ORIGEN				
ACONDICIONADOR				
NOMBRE DEL REPRESENTANTE				
NOMBRE DEL DISTRIBUIDOR (ES)				
PROFESIONAL RESPONSABLE				
No. COLEGIADO				
DATOS DEL PRODUCTO				
FORMA FARMACEUTICA				CODIGO
VIA DE ADMINISTRACION				<input type="text"/>
CLASE TERAPEUTICA				<input type="text"/>
PRESENTACION				
PERODO DE EFICACIA				
MESES				
MONO FARMACO <input type="checkbox"/>	ASOCIACION DE FARMAGOS <input type="checkbox"/>	No. PRINCIPIOS ACTIVOS	<input type="text"/>	
MODALIDAD DE VENTA: VENTA LIBRE <input type="checkbox"/>	PRESCRIPCION MEDICA <input type="checkbox"/>	RECETA RETENIDA	<input type="checkbox"/>	
MODALIDAD DE FABRICACION: LOCAL <input type="checkbox"/>	LOCAL POR TERCEROS <input type="checkbox"/>	IMPORTACION PRODUCTO TERMINADO	<input type="checkbox"/>	
	IMPORTACION PRODUCTO SEMIPROCESADO <input type="checkbox"/>	IMPORTACION GRANEL PARA ENVASAR	<input type="checkbox"/>	

USO EXCLUSIVO LABORATORIO NACIONAL	USO EXCLUSIVO DEPTO. REGULACION Y CONTROL DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS Y AFINES
------------------------------------	---

EVALUADOR:

ORDEN DE CERTIFICACIÓN

Anexo No. 3

Leyendas Reglamentarias del empaque de productos
farmacéuticos para Registro Sanitario de Referencia

El Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines, establece que deben consignarse las siguientes leyendas en el empaque de los productos para registro:

1. En preparaciones de uso interno:

"Contiene Amarillo No. 5, Tartrazina, que puede causar reacciones alérgicas en personas sensibles".

2. En preparaciones parenterales:

"Contiene Bisulfito (o metabisulfitos) que pueden causar reacciones alérgicas"

"Contiene Alcohol Bencílico, no administrar a niños menores de 6 meses." (Excepto en preparaciones exclusivamente para adultos).

3. En preparaciones tópicas:

Si contienen Ácido Bórico o Alcanfor:

"No aplicar a niños menores de 3 años"

"Aplicar con precaución en niños mayores"

4. En preparaciones que contienen:

Tetraciclina: "No administrar a niños menores de 8 años ni a mujeres embarazadas".

Ácido Acetil Salicílico o Salicilatos: "No administrar a niños menores de 12 años con Varicela o Gripe".

Paracetamol (Acetaminofén): "No administrar más de 5 veces al día las dosis recomendadas, ni por más de 5 días consecutivos en niños ó 10 en adultos, si persiste el dolor; o por más de 3 días si persiste la fiebre".

Aspartame: "Fenilcetonúricos, contiene Fenilalanina".

5. En preparaciones a base de Opio, Loperamida o Difenoxilato con indicación en diarreas:

"Contraindicado en niños menores de 12 años". / "Precaución: Embarazo y Lactancia".

6. En preparaciones con indicación en diarreas incluir:

"La terapia de rehidratación oral es necesaria en todo proceso de diarrea". / "Consultar al médico si los síntomas persisten o se presenta fiebre después de 2 días de tratamiento".

7. Consignar únicamente las indicaciones descritas a continuación: (Si la fórmula contiene)

- **Glicerofosfato de Calcio y Magnesio:** "Coadyuvante en el tratamiento del cansancio físico y mental".

- **Moroxidina (ABOB):** "Propuesto para infecciones debidas a virus herpético".
- **Un sedante en asociación con un anticolinérgico:** "Coadyuvante en el tratamientosintomático de Colon Irritable, Colon Espástico o Colitis mucosa". No se acepta Enterocolitis aguda, ni cualquier otra.
- **La Asociación: Ácido Glutámico, Glicerofosfatos y Vitaminas del Complejo "B":** "Se ha utiizado como coadyuvante en el tratamiento del cansancio físico y mental (fatiga)".
- **Productos catalogados como Hepatoprotectores y Lipotrópicos a base de Colina, metionina, fosfolípidos, ácido orótico, vitaminas, silimarina, betaina y otras sustancias:** "Este producto ha sido utilizado como coadyuvante en el tratamiento de afecciones hepáticas y cirróticas". En ausencia de efectividad clínica actualmente demostrada.
- **Ginseng:** "Se ha utilizado como coadyuvante en el tratamiento de debilidad funcional".

Anexo No. 4
Notas de Revisión General para Solicitud de
Registro Sanitario de Referencia



Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social
Dirección General de Regulación, Vigilancia
y Control de la Salud
DEPARTAMENTO DE REGULACION Y CONTROL DE
PRODUCTOS FARMACEUTICOS Y AFINES
11 Avenida "A" 11-57, Zona 7, Col. La Verbera

Exp. No. _____

NOTAS DE REVISION GENERAL

Lic./Licit.: _____
Presente

Atentamente nos dirigimos a Ud. en relación al Registro Sanitario del producto:

EMPAQUE SECUNDARIO:

Deberá presentar proyectos con las modificaciones siguientes.

* Incluir leyendas "PRODUCTO MEDICINAL, MANTENGASE FI FA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS" / "Producto centroamericano hecho en _____" /

Fabricado por _____
dirección _____

para _____ / "Registro Sanitario No. _____" / "Lote (No)" / "Vence (fecha)" / "Venta bajo prescripción médica" / "Venta libre" / "Venta bajo receta retenida" / "Dosis: la que el médico señale" / PRECAUCION: Puede crear dependencia/ "Ver inserto adjunto" / Uso Pediátrico / Presentación hospitalaria.

* Agregar el nombre genérico del principio activo en mayúsculas de tamaño reducido debajo del nombre comercial / forma farmacéutica/contenido en el envase/ vía de administración / contraindicaciones/ advertencias/ precauciones en su uso/ forma de reconstituir el producto.

* Declarar los principios activos de/hoja de composición/empaques/ nombre genérico/la composición por cada unidad de dosis. _____ Agregar vehículo... c.s.p./ excipiente... c.s.p.

EMPAQUE PRIMARIO:

Agregar nombre del producto/Nombre genérico/concentración/ laboratorio/ No. de lote/ fecha de vencimiento/ vía de administración.

* Deberá presentar empaque definitivo cumplimiento con el compromiso de _____

* Deberá declarar si el producto usará inserto o no.

* Deberá presentar pruebas de estabilidad física, química y microbiología de 3 lotes del producto/ declarar condiciones ambientales/ declarar el tipo de empaque utilizado/ para respaldar el período de eficacia declarado en la solicitud, o reducir el mismo a _____ meses.

* Deberá presentar nueva hoja de Composición declarando el nombre genérico de todos los ingredientes/ los excipientes/ la clasificación FD & C de los colorantes/ en español.

* Deberá presentar la monografía del producto.

* Deberá presentar las especificaciones/métodos de análisis del producto terminado/en español.

* Deberá presentar Sistema de Certificación tipo OMS/ certificado de Buenas Prácticas de Manufactura/ del país de fabricación/ del país de origen de la casa matriz/ debidamente autenticado/ con traducción jurada/ con fórmula del producto/ con indicaciones/ con período de eficacia.

* Deberá presentar la Fotocopia autenticada del Certificado de Marca vigente.

* Deberá utilizar la marca tal como aparece en el certificado, presentar nueva solicitud y nuevos empaques corregidos.

* Deberá presentar copia del dictamen o certificación de poder de representación/ de distribución/ licencia de la empresa extranjera al representante legal/ el convenio de fabricación/ traspaso de marca/ cambio de razón social.

Deberá presentar fotocopia de Licencia Sanitaria Vigente del Laboratorio fabricante/ Laboratorio ó Distribuidor para el cual se fabrica/ Distribuidor: _____

* Deberá presentar, compromiso detallado firmado y sellado por Ud. y el representante legal de la empresa, para entregar.

Empaques definitivos con número de registro sanitario impreso. Certificado de Marca.

NOTA IMPORTANTE: Esta solicitud es un requisito adicional y no alternativo.

El incumplimiento de plazo debe dar lugar a una suspensión temporal o a una cancelación permanente del registro.

Otras notas:


Sin otro particular me suscribo atentamente,

Fecha: _____

Nota: Toda modificación al expediente como resultado de la revisión debe realizarse también en el expediente del LUCAM



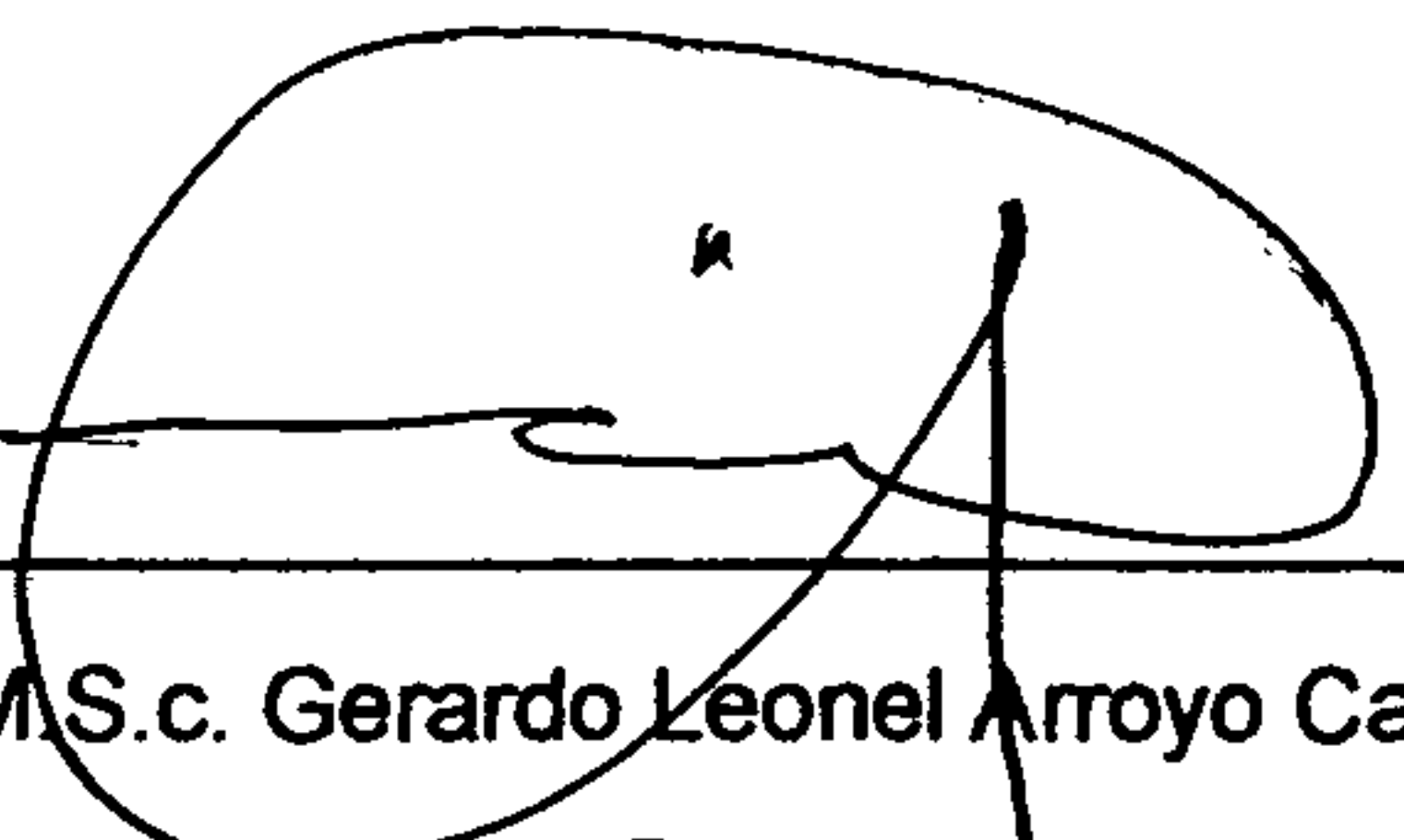
Cynthia Ivette Cordón Viliagrán
Autora



Licda. Raquel Pérez Obregón
Asesora



M.A. Lillian Irving Antón
Directora



M.S.c. Gerardo Leonel Arroyo Catalán
Decano