

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 07

SESIÓN ORDINARIA - VIRTUAL

02 Y 03 DE MARZO DE 2017

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES
 - 3.6. INFORMES DE SEGURIDAD
 - 3.11. CONSULTAS
 - 3.12. ACLARACIONES
 - 3.13. INSERTOS

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Dr. Jorge Olarte Caro
 Dr. Jesualdo Fuentes González
 Dr. Manuel José Martínez Orozco
 Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
 Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
 Dra. Lucía del Rosario Arteaga de García

Dr. Jose Gilberto Orozco Díaz

Secretaria Ejecutiva de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos
Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

NA

3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO

3.1.3.1. JINTROLONG

Expediente : 20111141
Radicado : 2016082956 / 2016177402
Fecha : 12/12/2016
Interesado : Laboratorios Delta S.A.
Fabricante : Genescience Pharmaceuticals CO. LTD

Composición: Cada vial contiene 54UI / 9.0mg / 1,0 mL somatropina pegilada (origen ADN_r) inyección

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones: Retraso del crecimiento pediátrico, debido a la secreción inadecuada de GH endógena

Contraindicaciones:

- Jintrolong no debe ser utilizado para la retinopatía diabética proliferativa aguda o la no proliferativa severa.
- Jintrolong no debe ser utilizado para el propósito de crecimiento en niños con epífisis cerradas.
- Jintrolong no debe utilizarse en pacientes con infecciones graves generalizadas que presentan crisis agudas.
- Jintrolong no se debe utilizar para los pacientes que tienen tumores potenciales, los cuales presenten signos progresivos, o pacientes con diagnóstico de tumores.

Precauciones y advertencias:

- La dosis farmacológica de acción corta de rhGH puede aumentar la mortalidad en pacientes con enfermedades críticas agudas en las unidades de cuidados

intensivos debido a complicaciones después de cirugía a corazón abierto o cirugía abdominal, traumatismo accidental múltiple o insuficiencia respiratoria aguda. La seguridad del tratamiento continuo con la hormona de crecimiento en pacientes que reciben dosis de reemplazo para indicaciones aprobadas que al mismo tiempo desarrollan estas enfermedades no se ha establecido. Por lo tanto, el beneficio potencial de la continuación del tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes con enfermedades críticas agudas debe sopesarse frente al riesgo potencial.

- Se requiere la confirmación del diagnóstico antes de la iniciación del tratamiento. La terapia con JINTROLONG debe ser prescrita directamente por médicos calificados. En pacientes con diabetes mellitus, la dosis de insulina puede requerir un ajuste por los médicos antes del tratamiento con JINTROLONG.
- El uso simultáneo de la terapia con glucocorticoides inhibe el efecto promotor del crecimiento de la hormona del crecimiento. Los pacientes con deficiencia de ACTH deben tener su dosis de reemplazo de glucocorticoides cuidadosamente ajustada para evitar un efecto inhibitor sobre el JINTROLONG.
- Puede ocurrir deslizamiento de la cabeza femoral en pacientes con trastornos endocrinos. La evaluación debe hacerse con cuidado si surge cojera durante el tratamiento con JINTROLONG.
- A veces el JINTROLONG puede reducir la sensibilidad a la insulina. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados para detectar la intolerancia a la glucosa.
- El tratamiento con insulina puede ser necesario si la glicemia basal supera 10 mmol / l durante el tratamiento. Si la glicemia basal no puede ser controlada con una dosis de insulina superior a 150UI / día, se debe detener el tratamiento con JINTROLONG.
- El área de la inyección debe ser variada para evitar la lipodistrofia.
- Los atletas deben ser administrados con precaución.
- Si los pacientes tienen dolor de cabeza severo o recurrente, deficiencia visual, náuseas o vómitos durante el tratamiento, se sugiere hacer el examen de fondo, para comprobar si existe edema de papila. Si existe, se debe considerar el diagnóstico de la hipertensión intracraneal benigna, y detener el tratamiento de JINTROLONG. No hay pruebas suficientes que se pueda utilizar para guiar el ensayo clínico para eliminar los pacientes con hipertensión intracraneal para su posterior procesamiento actualmente. Si el tratamiento con hormona de

crecimiento se reinició, el síntoma hipertensión intracraneal se debe controlar cuidadosamente.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas Muy frecuentes ($\geq 10\%$)

En el tratamiento temprano, se puede producir en algunos pacientes la retención transitoria de líquidos periféricos, tales como edema de párpados, las manos y los pies. Durante el tratamiento, algunos pacientes pueden sufrir de hipotiroidismo subclínico, y esto indica que la disminución total de, y algunas veces se acompaña con el aumento de la TSH.

Reacción adversa común (1% ~ 10%, incluyendo 1%): Dolor en las articulaciones.

Reacción adversa rara (0,1% ~ 1%, incluyendo 0.1%) Sólo unos pocos pacientes pueden tener reacciones en el punto de la inyección, dolor transitorio en las articulaciones y aumento transitorio de la insulina.

Todas las reacciones adversas mencionadas anteriormente en los ensayos clínicos en fase II y III son todos transitorios. Se sugiere que la función tiroidea se debe supervisar periódicamente durante la administración de JINTROLONG, y, se debe iniciar el reemplazo de la hormona tiroidea en caso necesario, a fin de no tener un impacto negativo en la eficacia de la hormona del crecimiento.

Interacciones:

Al mismo tiempo el uso de la terapia con glucocorticoides puede inhibir el efecto promotor del crecimiento de JINTROLONG. Generalmente, cuando JINTROLONG se administra en combinación con glucocorticoides, la dosis de glucocorticoides no puede exceder de 10-15 mg CORT / m² de área de superficie. Al mismo tiempo el uso de esteroides andrógenos no puede aumentar aún más la tasa de crecimiento.

No hay incompatibilidad con otros fármacos.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis de administración debe estar sujeta a los médicos. La dosis recomendada es de 0,2 mg / kg / hora, una vez a la semana por inyección subcutánea (en el parte superior del brazo, el muslo o abdomen alrededor del ombligo).

Vía de administración: Subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016012862, emitido mediante Acta No. 22 de 2016, numeral 3.1.3.7, Con el fin de continuar con el porcesos de aporbación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 01 Junio 2016

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

3. TEMAS A TRATAR

3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES

3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES

A) PRODUCTOS BIOLÓGICOS / BIOTECNOLÓGICOS

3.4.1. GONAL-F ® 1050 UI/1.75mL (77 mcg/1,75 mL)

Expediente : 19925728
 Radicado : 2016172544
 Fecha : 01/12/2016
 Interesado : Merck S.A.

Composición: Cada Vial contiene Folitropina alfa 1050 U.I. (equivalentes a 77 mcg)

Forma Farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a Solución inyectable

Indicaciones: Coadyuvante en el manejo de trastornos de infertilidad. Estimula la ovulación en mujeres que no ovulan y que no han respondido a tratamiento con citrato de clomifeno, estimula el desarrollo de varios folículos (y por lo tanto varios óvulos) en mujeres sometidas a técnicas de reproducción asistida (art), tales como fertilización in vitro (fiv), transferencia intratubárica de gametos (gift) y transferencia intratubárica de cigotos (zift).tratamiento de hipogonadismo hipogonadotrópico femenino y masculino.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la folitropina alfa, a la FSH o a cualquiera de los excipientes. Tumores del hipotálamo o de la hipófisis. En mujeres embarazo y lactancia, aumento del tamaño de los ovarios o quistes no debidos a enfermedad del ovario poliquístico. Hemorragias ginecológicas de etiología desconocida, carcinoma ovarico, uterino o mamario. No debe utilizarse cuando no puede obtenerse una respuesta eficaz, en casos tales como: en mujeres fallo ovarico primario, malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo, tumores fibroides del útero incompatibles con el embarazo. En varones fallo testicular primario.

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

- Modificación de Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones de uso.
- Modificación de Efectos Adversos
- Aprobación de Inserto e Información Para prescribir Versión basado en CCDS v 4.0

Nuevas Contraindicaciones:

- Alergia (hipersensibilidad) al principio activo folitropina alfa, a la FSH o a alguno de los excipientes.
- Tumores del hipotálamo o de la glándula pituitaria.
- Aumento del tamaño de los ovarios o bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos) de causa desconocida, no causados por el síndrome del ovario poliquístico.
- Sangrado vaginal inexplicable (hemorragias ginecológicas de etiología desconocida).
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario.
- No utilice GONAL-f® si alguna de las condiciones anteriores le aplica a usted. Si no está seguro, pregunte a su médico o farmacéutico antes de usar este medicamento.

Nuevas Advertencias y precauciones especiales:

El tratamiento con gonadotropinas requiere una cierta dedicación de tiempo por parte de los médicos y profesionales sanitarios, además de disponer de las instalaciones de monitorización apropiadas. En mujeres, el uso seguro y eficaz de GONAL-f® requiere monitorizar la respuesta ovárica mediante ecografías, solas o preferiblemente combinadas con la determinación de los niveles séricos de estradiol, de manera regular. Puede existir un cierto grado de variabilidad en la respuesta a la administración de FSH entre unas pacientes y otras, con una respuesta escasa a la FSH en algunas pacientes y una respuesta exagerada en otras. Tanto en varones como en mujeres, se debería utilizar la mínima dosis efectiva para lograr el objetivo del tratamiento.

Porfiria

Informe a su médico antes de iniciar el tratamiento, si usted o cualquier miembro de su familia padece porfiria (una incapacidad para degradar las porfirinas que puede transmitirse de padres a hijos), debido a que GONAL-f® puede incrementar el riesgo de un ataque agudo. Los pacientes con porfiria o con antecedentes familiares de porfiria deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con GONAL-f®. El deterioro de dicha enfermedad o su aparición por primera vez puede requerir la interrupción del tratamiento.

Informe inmediatamente a su médico si:

- Su piel se vuelve frágil y le salen ampollas con facilidad, especialmente en las zonas expuestas al sol con frecuencia, y/o
- Si tiene dolor de estómago, de brazos o piernas. En estos casos, su médico puede recomendarle que interrumpa el tratamiento.

Tratamiento en mujeres

Antes de iniciar el tratamiento, se debe evaluar la infertilidad de la pareja apropiadamente. Se recomienda que GONAL-f® no se use en condiciones en las que no se espera una respuesta efectiva, como falla ovárica primaria, malformación de los órganos sexuales incompatible con el embarazo o tumores fibrosos del útero usualmente considerados incompatibles con el embarazo. Antes del tratamiento, debe evaluarse la presencia de hipotiroidismo, deficiencia adrenocortical e hiperprolactinemia, debiéndose instaurar el tratamiento específico apropiado.

Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO)

Este medicamento aumenta el riesgo de que presente un SHO. Esto ocurre cuando sus folículos se desarrollan demasiado y se convierten en quistes de gran tamaño. Si se respetan la dosis y el esquema posológico recomendado, la ocurrencia de SHO es menos probable.

Si tiene dolor en la región pélvica, aumenta de peso rápidamente, tiene náuseas o vómitos o dificultad para respirar, consulte inmediatamente con su médico, quien puede interrumpir el tratamiento

El tratamiento con GONAL-f® rara vez causa un síndrome de hiperestimulación ovárica grave, a menos que se administre el medicamento que se usa para la maduración folicular final (que contiene hCG). En caso de desarrollar SHO, su médico puede no recetarle hCG en este ciclo de tratamiento y aconsejarle que se abstenga de realizar el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días.

Un cierto grado de incremento del tamaño del ovario es un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y, por lo general, remite sin tratamiento.

A diferencia del aumento de tamaño ovárico no complicado, el SHO es una afección que puede manifestarse con grados crecientes de gravedad.

Incluye un aumento marcado del tamaño de los ovarios, niveles séricos elevados de esteroides sexuales y un aumento de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica. Las manifestaciones leves del SHO incluyen dolor abdominal, disconfort y distensión abdominal y ovarios agrandados. El SHO moderado puede adicionalmente presentarse con náuseas, vómitos, evidencia ecográfica de ascitis y aumento marcado del tamaño de los ovarios.

Los casos de SHO grave incluyen síntomas como aumento importante del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea u oliguria. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio electrolítico, ascitis, derrames pleurales o distrés respiratorio agudo.

Raramente, el SHO grave puede complicarse con torsión del ovario o episodios tromboembólicos como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio.

Algunos factores de riesgo independientes para presentar el síndrome de hiperestimulación ovárica incluyen juventud, masa corporal magra, síndrome del ovario poliquístico, dosis altas de gonadotropinas exógenas, las concentraciones absolutas de estradiol en suero, altas o en rápido aumento y episodios previos de SHO, una gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo y gran número de oocitos recuperados en ciclos TRA.

El cumplimiento de la dosis recomendada de GONAL-f® y la pauta de administración pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica.

Para identificar tempranamente los factores de riesgo, se recomienda la vigilancia de los ciclos de estimulación mediante ecografías y determinaciones de estradiol.

Hay evidencias que indican que la hCG desempeña una función fundamental en el desencadenamiento del SHO y que el síndrome puede ser más grave y puede tener una duración más prolongada si se produce un embarazo. Por tanto, si se producen signos de hiperestimulación ovárica, se recomienda no administrar hCG y se debe advertir a la paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (en menos de 24 horas) o en varios días hasta convertirse en un cuadro clínico grave. Debe seguirse a las pacientes durante al menos dos semanas tras la administración de hCG. En las técnicas de reproducción asistida, la aspiración de todos los folículos, antes de la ovulación, puede reducir la incidencia de hiperestimulación.

El SHO leve o moderado se resuelve generalmente de manera espontánea. Si se produce un SHO grave, se recomienda interrumpir el tratamiento con gonadotropinas si es que todavía continúa, y hospitalizar a la paciente e iniciar el tratamiento adecuado.

Embarazo múltiple

Pacientes sometidas a inducción de ovulación por ejemplo cuando utiliza GONAL-f®, tienen un riesgo más alto de quedar embarazada de más de un niño a la vez (“embarazo múltiple”, generalmente gemelos) que en caso de que conciba naturalmente. El embarazo múltiple, especialmente de alto orden, puede causar complicaciones médicas para usted y para sus bebés.

Usted puede minimizar el riesgo de embarazo múltiple utilizando la dosis correcta de GONAL-f® en los tiempos correctos. Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple de mayor orden, se recomienda una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica por parte del médico.

Si se somete a técnicas de reproducción asistida (TRA), el riesgo de embarazo múltiple se relaciona principalmente con su edad y con la calidad y el número de óvulos fertilizados o embriones que se coloquen en su interior.

Pérdida del embarazo

Cuando está sometida a TRA o estimulación de los ovarios para producir óvulos (crecimiento folicular), la incidencia de sufrir un aborto es mayor que en la concepción natural.

Fenómenos tromboembólicos

En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso (coágulos sanguíneos en la pierna o en el pulmón, o ataque al corazón o accidente cerebrovascular isquémico) o en mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para presentar problemas tromboembólicos, tales como historia familiar o personal, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más el riesgo de empeoramiento o aparición de dichos fenómenos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas deben sopesarse frente a los riesgos. No obstante, hay que tener en cuenta que el embarazo por sí mismo, así como el SHO, también comportan un aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos.

Embarazo ectópico

Las mujeres con historia de enfermedad tubárica presentan riesgo de embarazo ectópico (embarazo fuera del útero), tanto si el embarazo es por concepción espontánea como si se logra mediante tratamientos de fertilidad. Se ha notificado que la

prevalencia del embarazo ectópico tras practicar TRA es mayor que en la población general.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas (defectos de nacimiento) tras TRA puede ser ligeramente superior a la observada tras la concepción natural. Esto puede deberse a factores de los progenitores (por ejemplo, la edad de la madre, genética), TRA y a los embarazos múltiples.

Neoplasias del aparato reproductor

Se han descrito neoplasias, tanto benignas como malignas, del ovario y de otros órganos del aparato reproductor, en mujeres sometidas a múltiples pautas terapéuticas para el tratamiento de la infertilidad. Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta o no el riesgo de estos tumores en mujeres estériles.

Tratamiento en varones

Para controlar el tratamiento, su médico puede pedirle que se haga un espermograma, de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento.

Unos niveles elevados de FSH endógena antes del tratamiento puede ser un signo de daño testicular (fallo testicular primario). Dichos pacientes no responden al tratamiento con GONAL-f®/hCG.

Embarazo y Lactancia

No existe ninguna indicación para utilizar GONAL-f® durante el embarazo.

Existen datos sobre un número limitado de embarazos expuestos que indican que no hay reacciones adversas de las gonadotropinas en el embarazo, desarrollo embrionario o fetal, del parto o desarrollo postnatal siguiendo la estimulación ovárica controlada.

No se han observado efectos teratogénicos en los estudios en animales.

En caso de exposición durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para descartar un efecto teratogénico de GONAL-f®.

GONAL-f® no está indicado durante la lactancia. Durante la lactancia, la secreción de prolactina puede comportar un mal pronóstico para la estimulación de la ovulación.

Nuevos Efectos Adversos:

La frecuencia de los posibles efectos adversos indicados a continuación se clasifica usando las siguientes definiciones:

- Muy frecuentes (afecta a más de 1 de cada 10 pacientes)
- Frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)
- Poco frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)
- Raras (afecta a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)
- Muy raras (afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)

Efectos adversos graves en mujeres:

- El dolor pélvico bajo, acompañado de náuseas o vómitos, pueden ser síntomas del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO leve o moderado). Esto puede indicar que los ovarios han reaccionado de forma excesiva al tratamiento y se han desarrollado quistes ováricos de gran tamaño. Este efecto adverso es frecuente.
- El SHO puede agravarse con ovarios claramente aumentados de tamaño, disminución de la producción de orina, aumento de peso, dificultad para respirar y/o posible acumulación de líquido en el abdomen o en el pecho. Este efecto adverso es poco frecuente.
- En casos raros, también pueden producirse complicaciones del SHO grave como torsión ovárica o coagulación de la sangre.
- En casos raros pueden producirse complicaciones graves de la coagulación de la sangre (episodios tromboembólicos). Esto podría causar dolor en el pecho, sensación de falta de aire, ictus o infarto de miocardio

Efectos adversos graves en varones y en mujeres

Para prevenir reacciones adversas serias, si experimenta algunos de estos síntomas comuníquese inmediatamente con su médico.

Efectos adversos graves en varones y en mujeres

- Las reacciones alérgicas, como erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas, hinchazón de la cara con dificultad para respirar, a veces pueden ser graves (reacciones de hipersensibilidad leves o graves incluyendo reacciones anafilácticas y shock). Este efecto adverso es muy raro.

Para prevenir reacciones adversas serias, si experimenta algunos de estos síntomas comuníquese inmediatamente con su médico.

Otros efectos adversos en mujeres

Muy frecuentes:

- Bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos).
- Dolor de cabeza.
- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes

- Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal o retortijones y flatulencias.

Muy raros

- El asma puede empeorar.

Otros efectos adversos en varones

Muy frecuentes

- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes

- Hinchazón de las venas por encima y por detrás de los testículos (varicocele).
- Desarrollo de mamas (ginecomastia), acné o aumento de peso.

Muy raros

- El asma puede empeorar

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones de uso.**
- **Modificación de Efectos Adversos**
- **Inserto e Información Para prescribir Versión basado en CCDS v 4.0**

Nuevas Contraindicaciones:

- **Alergia (hipersensibilidad) al principio activo folitropina alfa, a la FSH o a alguno de los excipientes.**
- **Tumores del hipotálamo o de la glándula pituitaria.**
- **Aumento del tamaño de los ovarios o bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos) de causa desconocida, no causados por el síndrome del ovario poliquístico.**
- **Sangrado vaginal inexplicable (hemorragias ginecológicas de etiología desconocida).**
- **Carcinoma ovárico, uterino o mamario.**
- **No utilice GONAL-f® si alguna de las condiciones anteriores le aplica a usted. Si no está seguro, pregunte a su médico o farmacéutico antes de usar este medicamento.**

Nuevas Advertencias y precauciones especiales:

El tratamiento con gonadotropinas requiere una cierta dedicación de tiempo por parte de los médicos y profesionales sanitarios, además de disponer de las instalaciones de monitorización apropiadas. En mujeres, el uso seguro y eficaz de GONAL-f® requiere monitorizar la respuesta ovárica mediante ecografías, solas o preferiblemente combinadas con la determinación de los niveles séricos de estradiol, de manera regular. Puede existir un cierto grado de variabilidad en la

respuesta a la administración de FSH entre unas pacientes y otras, con una respuesta escasa a la FSH en algunas pacientes y una respuesta exagerada en otras. Tanto en varones como en mujeres, se debería utilizar la mínima dosis efectiva para lograr el objetivo del tratamiento.

Porfiria

Informe a su médico antes de iniciar el tratamiento, si usted o cualquier miembro de su familia padece porfiria (una incapacidad para degradar las porfirinas que puede transmitirse de padres a hijos), debido a que GONAL-f® puede incrementar el riesgo de un ataque agudo. Los pacientes con porfiria o con antecedentes familiares de porfiria deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con GONAL-f®. El deterioro de dicha enfermedad o su aparición por primera vez puede requerir la interrupción del tratamiento.

Informe inmediatamente a su médico si:

- Su piel se vuelve frágil y le salen ampollas con facilidad, especialmente en las zonas expuestas al sol con frecuencia, y/o
- Si tiene dolor de estómago, de brazos o piernas. En estos casos, su médico puede recomendarle que interrumpa el tratamiento.

Tratamiento en mujeres

Antes de iniciar el tratamiento, se debe evaluar la infertilidad de la pareja apropiadamente. Se recomienda que GONAL-f® no se use en condiciones en las que no se espera una respuesta efectiva, como falla ovárica primaria, malformación de los órganos sexuales incompatible con el embarazo o tumores fibrosos del útero usualmente considerados incompatibles con el embarazo. Antes del tratamiento, debe evaluarse la presencia de hipotiroidismo, deficiencia adrenocortical e hiperprolactinemia, debiéndose instaurar el tratamiento específico apropiado.

Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO)

Este medicamento aumenta el riesgo de que presente un SHO. Esto ocurre cuando sus folículos se desarrollan demasiado y se convierten en quistes de gran tamaño. Si se respetan la dosis y el esquema posológico recomendado, la ocurrencia de SHO es menos probable.

Si tiene dolor en la región pélvica, aumenta de peso rápidamente, tiene náuseas o vómitos o dificultad para respirar, consulte inmediatamente con su médico, quien puede interrumpir el tratamiento

El tratamiento con GONAL-f® rara vez causa un síndrome de hiperestimulación ovárica grave, a menos que se administre el medicamento que se usa para la maduración folicular final (que contiene hCG). En caso de desarrollar SHO, su médico puede no recetarle hCG en este ciclo de tratamiento y aconsejarle que se

abstenga de realizar el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días.

Un cierto grado de incremento del tamaño del ovario es un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y, por lo general, remite sin tratamiento.

A diferencia del aumento de tamaño ovárico no complicado, el SHO es una afección que puede manifestarse con grados crecientes de gravedad.

Incluye un aumento marcado del tamaño de los ovarios, niveles séricos elevados de esteroides sexuales y un aumento de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

Las manifestaciones leves del SHO incluyen dolor abdominal, disconfort y distensión abdominal y ovarios agrandados. El SHO moderado puede adicionalmente presentarse con náuseas, vómitos, evidencia ecográfica de ascitis y aumento marcado del tamaño de los ovarios.

Los casos de SHO grave incluyen síntomas como aumento importante del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea u oliguria. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio electrolítico, ascitis, derrames pleurales o distrés respiratorio agudo.

Raramente, el SHO grave puede complicarse con torsión del ovario o episodios tromboembólicos como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio.

Algunos factores de riesgo independientes para presentar el síndrome de hiperestimulación ovárica incluyen juventud, masa corporal magra, síndrome del ovario poliquístico, dosis altas de gonadotropinas exógenas, las concentraciones absolutas de estradiol en suero, altas o en rápido aumento y episodios previos de SHO, una gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo y gran número de oocitos recuperados en ciclos TRA.

El cumplimiento de la dosis recomendada de GONAL-f® y la pauta de administración pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica.

Para identificar tempranamente los factores de riesgo, se recomienda la vigilancia de los ciclos de estimulación mediante ecografías y determinaciones de estradiol.

Hay evidencias que indican que la hCG desempeña una función fundamental en el desencadenamiento del SHO y que el síndrome puede ser más grave y puede tener una duración más prolongada si se produce un embarazo. Por tanto, si se

producen signos de hiperestimulación ovárica, se recomienda no administrar hCG y se debe advertir a la paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (en menos de 24 horas) o en varios días hasta convertirse en un cuadro clínico grave. Debe seguirse a las pacientes durante al menos dos semanas tras la administración de hCG.

En las técnicas de reproducción asistida, la aspiración de todos los folículos, antes de la ovulación, puede reducir la incidencia de hiperestimulación.

El SHO leve o moderado se resuelve generalmente de manera espontánea.

Si se produce un SHO grave, se recomienda interrumpir el tratamiento con gonadotropinas si es que todavía continúa, y hospitalizar a la paciente e iniciar el tratamiento adecuado.

Embarazo múltiple

Pacientes sometidas a inducción de ovulación por ejemplo cuando utiliza GONAL-f®, tienen un riesgo más alto de quedar embarazada de más de un niño a la vez (“embarazo múltiple”, generalmente gemelos) que en caso de que conciba naturalmente. El embarazo múltiple, especialmente de alto orden, puede causar complicaciones médicas para usted y para sus bebés.

Usted puede minimizar el riesgo de embarazo múltiple utilizando la dosis correcta de GONAL-f® en los tiempos correctos. Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple de mayor orden, se recomienda una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica por parte del médico.

Si se somete a técnicas de reproducción asistida (TRA), el riesgo de embarazo múltiple se relaciona principalmente con su edad y con la calidad y el número de óvulos fertilizados o embriones que se coloquen en su interior.

Pérdida del embarazo

Cuando está sometida a TRA o estimulación de los ovarios para producir óvulos (crecimiento folicular), la incidencia de sufrir un aborto es mayor que en la concepción natural.

Fenómenos tromboembólicos

En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso (coágulos sanguíneos en la pierna o en el pulmón, o ataque al corazón o accidente cerebrovascular isquémico) o en mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para presentar problemas tromboembólicos, tales como historia familiar o personal, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más el riesgo de empeoramiento o aparición de dichos fenómenos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas deben sopesarse frente a los

riesgos. No obstante, hay que tener en cuenta que el embarazo por sí mismo, así como el SHO, también comportan un aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos.

Embarazo ectópico

Las mujeres con historia de enfermedad tubéutica presentan riesgo de embarazo ectópico (embarazo fuera del útero), tanto si el embarazo es por concepción espontánea como si se logra mediante tratamientos de fertilidad. Se ha notificado que la prevalencia del embarazo ectópico tras practicar TRA es mayor que en la población general.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas (defectos de nacimiento) tras TRA puede ser ligeramente superior a la observada tras la concepción natural. Esto puede deberse a factores de los progenitores (por ejemplo, la edad de la madre, genética), TRA y a los embarazos múltiples.

Neoplasias del aparato reproductor

Se han descrito neoplasias, tanto benignas como malignas, del ovario y de otros órganos del aparato reproductor, en mujeres sometidas a múltiples pautas terapéuticas para el tratamiento de la infertilidad. Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta o no el riesgo de estos tumores en mujeres estériles.

Tratamiento en varones

Para controlar el tratamiento, su médico puede pedirle que se haga un espermograma, de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento.

Unos niveles elevados de FSH endógena antes del tratamiento puede ser un signo de daño testicular (fallo testicular primario). Dichos pacientes no responden al tratamiento con GONAL-f®/hCG.

Embarazo y Lactancia

No existe ninguna indicación para utilizar GONAL-f® durante el embarazo.

Existen datos sobre un número limitado de embarazos expuestos que indican que no hay reacciones adversas de las gonadotropinas en el embarazo, desarrollo embrionario o fetal, del parto o desarrollo postnatal siguiendo la estimulación ovárica controlada.

No se han observado efectos teratogénicos en los estudios en animales.

En caso de exposición durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para descartar un efecto teratogénico de GONAL-f®.

GONAL-f® no está indicado durante la lactancia. Durante la lactancia, la secreción de prolactina puede comportar un mal pronóstico para la estimulación de la ovulación.

Nuevos Efectos Adversos:

La frecuencia de los posibles efectos adversos indicados a continuación se clasifica usando las siguientes definiciones:

- **Muy frecuentes** (afecta a más de 1 de cada 10 pacientes)
- **Frecuentes** (afecta a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)
- **Poco frecuentes** (afecta a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)
- **Raras** (afecta a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)
- **Muy raras** (afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)

Efectos adversos graves en mujeres:

- El dolor pélvico bajo, acompañado de náuseas o vómitos, pueden ser síntomas del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO leve o moderado). Esto puede indicar que los ovarios han reaccionado de forma excesiva al tratamiento y se han desarrollado quistes ováricos de gran tamaño. Este efecto adverso es frecuente.
- El SHO puede agravarse con ovarios claramente aumentados de tamaño, disminución de la producción de orina, aumento de peso, dificultad para respirar y/o posible acumulación de líquido en el abdomen o en el pecho. Este efecto adverso es poco frecuente.
- En casos raros, también pueden producirse complicaciones del SHO grave como torsión ovárica o coagulación de la sangre.
- En casos raros pueden producirse complicaciones graves de la coagulación de la sangre (episodios tromboembólicos). Esto podría causar dolor en el pecho, sensación de falta de aire, ictus o infarto de miocardio

Efectos adversos graves en varones y en mujeres

Para prevenir reacciones adversas serias, si experimenta algunos de estos síntomas comuníquese inmediatamente con su médico.

Efectos adversos graves en varones y en mujeres

- Las reacciones alérgicas, como erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas, hinchazón de la cara con dificultad para respirar, a veces pueden ser graves (reacciones de hipersensibilidad leves o graves incluyendo reacciones anafilácticas y shock). Este efecto adverso es muy raro.

Para prevenir reacciones adversas serias, si experimenta algunos de estos síntomas comuníquese inmediatamente con su médico.

Otros efectos adversos en mujeres

Muy frecuentes:

- Bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos).
- Dolor de cabeza.
- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes

- Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal o retortijones y flatulencias.

Muy raros

- El asma puede empeorar.

Otros efectos adversos en varones**Muy frecuentes**

- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes

- Hinchazón de las venas por encima y por detrás de los testículos (varicocele).
- Desarrollo de mamas (ginecomastia), acné o aumento de peso.

Muy raros

- El asma puede empeorar

3.4.2. PROQUAD®

Expediente : 20068498
 Radicado : 2016171260
 Fecha : 29/11/2016
 Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada vial contiene Virus vivo atenuado de Sarampión derivado de la cepa Edmonston B, Virus vivo atenuado de Paperas de la cepa Jeryl Lynn, Virus vivo atenuado de Rubeola de la cepa Wistar RA 27/3, virus vivo atenuado de Varicela de la cepa OKA/ MERCK.

Forma Farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a Suspensión Inyectable

Indicaciones: Proquad® está indicado para la vacunación contra sarampión, parotiditis, rubéola y varicela en individuos de 12 meses a 12 años de edad.

Contraindicaciones:

- Historia de hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, incluyendo gelatina.
- Historia de reacción anafilactoide a la neomicina.
- Discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas de cualquier tipo, u otros neoplasmas malignos que afecten la médula ósea o sistema linfático.
- Terapia inmunosupresora (incluyendo corticosteroides en altas dosis); sin embargo, proquad® no está contraindicado para uso en individuos que están recibiendo corticosteroides tópicos o corticosteroides en bajas dosis, como se utilizan comúnmente para la profilaxis del asma o en pacientes que están recibiendo corticosteroides como terapia de reemplazo, por ejemplo, para la enfermedad de addison. la vacunación con una vacuna viva atenuada, tal como varicela, puede resultar en un sarpullido asociado con la vacuna más extensa o enfermedad diseminada en individuos que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides. Individuos que reciben medicamentos inmunosupresores son más susceptibles a las infecciones que los individuos sanos.
- Estados de inmunosuficiencia primaria y adquirida, incluyendo la inmunosupresión en asociación con el sida u otras manifestaciones clínicas de infección con virus de inmunodeficiencia humana, deficiencias inmunocelulares; y estados hipogamaglobulinémicos o disgamaglobulinémicos. Encefalitis por cuerpos de inclusión del sarampión, neumonitis, y muerte como consecuencia directa de la infección diseminada del virus de la vacuna del sarampión se han reportado en individuos severamente inmunocomprometidos vacunados de forma inadvertida con una vacuna que contiene sarampión.
- Historia familiar de inmunodeficiencia congénita o hereditaria, a menos que se demuestre la inmunocompetencia del receptor potencial de la vacuna.
- Tuberculosis activa no tratada.
- Cualquier enfermedad febril con fiebre $>38,5^{\circ}\text{C}$ ($>101,3^{\circ}\text{F}$); sin embargo, la fiebre de bajo grado en si no es una contraindicación a la vacunación.
- Embarazo; los posibles efectos de la vacuna en el desarrollo fetal se desconocen en este momento. Si se emprende la vacunación de mujeres pospuberes, se debe evitar el embarazo durante los 3 meses siguientes a la vacunación.

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

- Modificación de efectos secundarios
- Aprobación de Inserto e información para prescribir Versión 09-2016

Nuevos Efectos Secundarios:

Niños de 12 a 23 meses de edad

En estudios clínicos, ProQuad se administró sola a 6038 niños de 12 a 23 meses de edad. ProQuad fue generalmente bien tolerado.

Los niños recibieron la formulación estable en refrigeración o la formulación congelada de ProQuad y fueron monitoreados durante 6 semanas después de la vacunación. Los perfiles de seguridad fueron similares para las dos formulaciones. La seguridad de la formulación congelada de ProQuad se comparó con la seguridad de M-M-R II y VARIVAX administrados concomitantemente en dos sitios de inyección diferentes. El perfil de seguridad de ProQuad fue similar al de las vacunas de los componentes mencionados anteriormente.

Las únicas experiencias adversas sistémicas relacionadas con la vacuna que se reportaron en una tasa significativamente superior en los individuos que recibieron ProQuad que en individuos que recibieron M-M-R II y VARIVAX de forma concomitante en inyecciones separadas fueron fiebre ($\geq 38,9^{\circ}\text{C}$ [$\geq 102^{\circ}\text{F}$] equivalente a la oral o anormal) (21,5% versus 14,9%, respectivamente), y sarpullido tipo sarampión (3,0% versus 2,1%, respectivamente). Tanto la fiebre como el sarpullido tipo sarampión ocurrió usualmente dentro de los 5 a 12 días siguientes a la vacunación, fueron de corta duración, y se resolvieron sin secuelas a largo plazo. Dolor/sensibilidad/molestia en el sitio de inyección se reportaron en una tasa estadísticamente menor en individuos que recibieron ProQuad que en individuos que recibieron M-M-R II y VARIVAX de forma concomitante en sitios de inyección diferentes (22,0% versus 26,7%, respectivamente).

La única experiencia adversa del sitio de inyección relacionada con la vacuna que fue más frecuente entre los receptores de ProQuad que en los receptores de M-M-R II y VARIVAX fue el sarpullido en el sitio de inyección (2,3% versus 1,5%, respectivamente). A través de los estudios clínicos, se reportaron las siguientes experiencias adversas como relacionadas con la vacuna por el investigador en individuos después de una dosis única de ProQuad (excluyendo eventos únicos con una frecuencia de $\leq 0,02\%$). Varias experiencias adversas se solicitaron en los estudios clínicos y se designaron con el (†).

[Muy común ($\geq 1/10$); Común ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Poco común ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)]

Infecciones e Infestaciones:

Común: Infección respiratoria superior

Poco común: gastroenteritis, infección de oído, otitis, nasofaringitis, otitis media, faringitis, roséola, infección viral, brote viral

Raro: bronquiolitis, candidiasis, laringitis infecciosa, amigdalitis, varicela†, gastroenteritis viral

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático:

Raro: linfadenopatía

Trastornos del sistema inmune:

Raro: alergia/hipersensibilidad

Trastornos del metabolismo y nutrición:

Poco común: anorexia, disminución del apetito

Trastornos psiquiátricos:

Común: irritabilidad

Poco común: llanto, insomnio, trastorno del sueño

Raro: agitación, querer estar alzado, cambios emocionales

Trastornos del sistema nervioso:

Poco común: convulsión febril, somnolencia

Raro: ataxia, dolor de cabeza, letargo

Trastornos oculares:

Raro: conjuntivitis, lagrimeo, molestia visual

Trastorno del oído y laberinto:

Raro: dolor de oído

Trastornos vasculares:

Raro: enrojecimiento

Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastinales:

Poco común: tos, congestión nasal, congestión respiratoria, rinorrea

Raro: sibilancia

Trastornos gastrointestinales:

Común: diarrea, vómito

Raro: flatulencia, náuseas, erupción dental

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Común: sarpullido tipo sarampión[†], sarpullido, sarpullido tipo varicela[†]

Poco Común: dermatitis (incluyendo por contacto, atópica, y pañalitis), eczema, eritema, miliaria rubra/sarpullido por calor, sarpullido -tipo rubéola[†], urticaria, exantema viral

Raro: acné, erupción por medicamento, exantema

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:

Muy común: fiebre $\geq 38,9^{\circ}\text{C}$ ($\geq 102^{\circ}\text{F}$) equivalente a oral o anormal)[†], eritema[†] o dolor/sensibilidad/molestia[†] en el sitio de inyección

Común: equimosis o inflamación[†] en el sitio de inyección, sarpullido en el sitio de inyección[†]

Poco Común: astenia/fatiga, induración o calor en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, masa/hinchazón en el sitio de inyección, malestar

Raro: enfermedad tipo gripe/influenza, decoloración en el sitio de inyección, reacción en el sitio de inyección, dolor, dolor/sensibilidad/molestia

Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento

Raro: contusión, picadura/ardor no venenosos

Otras Experiencias Adversas:

Adicionalmente, las experiencias adversas con el uso postcomercialización de ProQuad y/o en estudios clínicos y/o uso postcomercialización de M-M-R II, las vacunas de los componentes, y VARIVAX sin tener en cuenta la causalidad o frecuencia se resumen a continuación.

Infecciones e Infestaciones:

Sarampión atípico, celulitis, epididimitis, herpes zoster, infección, influenza, sarampión, orquitis, parotiditis, infección respiratoria, infección de piel, varicela (cepa de la vacuna)

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático:

Anemia aplásica, linfadenitis, linfadenopatía regional, trombocitopenia

Trastornos del sistema inmune:

Reacción anafilactoide, anafilaxia y fenómenos relacionados tal como edema angioneurótico, edema facial, y edema periférico, anafilaxia en individuos con o sin historia de alergia

Trastornos psiquiátricos:

Apatía, nerviosismo

Trastornos del sistema nervioso:

Encefalomielitis diseminada aguda (ADEM por sus siglas en inglés), convulsiones afebriles, meningitis aséptica, parálisis de Bell, accidente cerebrovascular, mareo, anomalía del sueño, encefalitis, encefalopatía, síndrome de Guillain-Barré, hipersomnia, encefalitis por cuerpos de inclusión del sarampión, parálisis ocular, parestesia, polineuritis, polineuropatía, panencefalitis esclerosante, síncope, mielitis transversa, temblores.

Trastornos oculares:

Edema del párpado, irritación, retinitis necrotizante (reportada solo en individuos inmunocomprometidos), neuritis óptica, retinitis, neuritis retrobulbar

Trastorno del oído y laberinto:
Sordera nerviosa

Trastornos vasculares:
Extravasación

Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastinales
Espasmo bronquial, bronquitis, epistaxis, neumonitis, neumonía, congestión pulmonar, rinitis, sinusitis, estornudos, dolor de garganta

Trastornos gastrointestinales:
Dolor abdominal, hematoquezia, úlceras de la boca

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:
Eritema multiforme, púrpura Henoch-Schönlein, herpes simple, impétigo, paniculitis, prurito, púrpura, induración de la piel, síndrome de Stevens-Johnson, quemadura de sol, edema hemorrágico agudo de la infancia.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo:
Artritis y/o artralgia (usualmente transitorio y rara vez crónico), dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cadera, piernas, o cuello, inflamación
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración
Molestias del sitio de inyección (ardor y/o escozor de corta duración, eczema, edema/hinchazón, sarpullido tipo urticaria, hematoma, induración, hinchazón, vesículas, reacción maculo-papulosa), inflamación, anomalía de labio, papilitis, rugosidad/sequedad, rigidez, trauma, sarpullido tipo varicela, hemorragia en el sitio de inyección, sensación de calor y calor al tacto.

Muerte por varias causas, y en algunos casos desconocidas, rara vez se han reportado después de la vacunación con las vacunas contra sarampión, parotiditis, y rubéola; sin embargo, no se ha establecido una relación causal en individuos sanos. No se reportaron muertes o secuelas permanentes en un estudio de vigilancia postcomercialización publicado en Finlandia que involucró a 1,5 millones de niños y adultos que fueron vacunados con M-M-R II de 1982 a 1993.

Encefalitis y encefalopatía se han reportado en una frecuencia aproximada de una por cada 3 millones de dosis de la combinación de la vacuna de sarampión, parotiditis, y rubéola contenida en M-M-R II. Desde 1978, la vigilancia postcomercialización de MMR II indica que los eventos adversos serios tales como encefalitis y encefalopatía continúan siendo reportados rara vez. El riesgo de esos trastornos neurológicos serios

después de la administración de la vacuna viva de sarampión continúa siendo mucho menos que para la encefalitis y encefalopatía con sarampión de tipo salvaje (1 por 1000 casos reportados).

En individuos severamente inmunocomprometidos inadvertidamente vacunados con vacuna que contiene sarampión, encefalitis por cuerpos de inclusión por sarampión, neumonitis y desenlace fatal como consecuencia directa de la diseminación de la infección del virus sarampión de la vacuna se han reportado; También se han reportado las paperas diseminadas y la infección por virus de la vacuna contra la rubéola.

Artralgia y/o artritis (usualmente transitorios y rara vez crónicos), y polineuritis son características de infección con la rubéola tipo salvaje y varían en frecuencia y severidad con la edad y el género, siendo mayor en mujeres adultas y menos en niños prepúberes. Después de la vacunación en niños, las reacciones en articulaciones son generalmente menos comunes (0 a 3%) y de duración breve. En mujeres, las tasas de incidencia de artritis y artralgia son generalmente más altas que las observadas en niños (12 a 20%), y las reacciones tienden a ser más marcadas y de duración más larga. Los síntomas pueden persistir durante unos meses o en raras ocasiones durante años. En niñas adolescentes, las reacciones parecen ser intermedias entre las observadas en niños y mujeres adultas. Incluso en mujeres mayores (35 a 45 años), estas reacciones son generalmente bien toleradas y rara vez interfieren con las actividades normales.

La artritis crónica se ha asociado con la infección de rubéola de tipo salvaje y se ha relacionado con virus persistente y/o antígeno viral aislado de tejidos corporales. Los receptores de la vacuna muy rara vez han desarrollado síntomas articulares crónicos.

Se han presentado reportes de panencefalitis esclerosante subaguda (SSPE por sus siglas en inglés) en niños que no tenían historia de infección con sarampión de tipo salvaje pero recibieron la vacuna de sarampión. Algunos de estos casos pueden haber resultado de un sarampión no reconocido en el primer año de vida o posiblemente de la vacunación contra el sarampión. Basado en la distribución estimada de la vacuna de sarampión (EE.UU.), la asociación de casos de SSPE a la vacunación contra el sarampión es aproximadamente un caso por millón de vacunas distribuidas. Esto es mucho menos que la asociación con la infección con sarampión de tipo salvaje, 6 a 22 casos de SSPE por millón de casos de sarampión. Los resultados de un estudio de caso-control retrospectivo realizado por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de los EE.UU. sugieren que el efecto general de la vacuna contra el sarampión ha sido proteger contra SSPE con su riesgo inherente más alto de SSPE.

Casos de meningitis aséptica se han reportado después de la vacunación contra el sarampión, parotiditis, y rubéola. Aunque se ha demostrado una relación causal entre

las otras cepas de la vacuna de parotiditis y meningitis aséptica, no existe evidencia que vincule la vacuna de parotiditis Jeryl Lynn™ a la meningitis aséptica.

Estudio de Vigilancia de Seguridad Observacional Postcomercialización

Se evaluó la seguridad en un estudio observacional que incluyó a 69.237 niños vacunados con ProQuad de 12 meses a 12 años de edad. Un grupo de comparación histórica incluyó a 69.237 sujetos similares en edad, género, y fecha de vacunación (día y mes) a quienes se les administró M-M-R II y VARIVAX de forma concomitante. El objetivo primario fue evaluar la incidencia de las convulsiones febriles que ocurrieron con diversos intervalos de tiempo después de la vacunación en niños de 12 a 60 meses de edad que nunca habían sido vacunados contra sarampión, parotiditis, rubéola, o varicela, ni tenían historia de infecciones de tipo salvaje (N=31.298 vacunados con ProQuad, incluyendo 31.043 que tenían 12 a 23 meses de edad). La incidencia de convulsiones febriles también se evaluó en un grupo control histórico de niños que habían recibido su primera vacunación con M-M-R II y VARIVAX de forma concomitante (N=31.298, incluyendo 31.019 que tenían de 12 a 23 meses de edad). El objetivo secundario fue evaluar la seguridad general de ProQuad en el período de 30 días después de la vacunación en niños de 12 meses a 12 años de edad.

En estudios clínicos previos al Registro Sanitario, se observó un aumento en la fiebre 5 a 12 días después de la vacunación con ProQuad (dosis 1) comparado con M-M-R II y VARIVAX (dosis1) administrados concomitantemente. En el estudio de vigilancia observacional postcomercialización, los resultados del análisis de seguridad primario revelaron un aumento aproximado del doble en el riesgo de convulsiones febriles en el mismo período de tiempo de 5 a 12 días después de la vacunación con ProQuad (dosis 1). La incidencia de las convulsiones febriles 5 a 12 días después de ProQuad (dosis 1) (0,70 por 1000 niños) fue más alta que en niños que recibieron M-M-R II y VARIVAX concomitantemente (0,32 por 1000 niños) [riesgo relativo (RR) 2,20, intervalo de confianza (CI) 95%: 1,04, 4,65]. La incidencia de las convulsiones febriles 0 a 30 días después de ProQuad (dosis 1) (1,41 por 1000 niños) fue similar a la observada en niños que recibieron M-M-R II y VARIVAX concomitantemente [RR 1,10, CI 95%: 0,72, 1,69]. Ver Tabla 1. Los análisis de seguridad generales revelaron que los riesgos de fiebre (RR=1,89; 95% CI: 1,67, 2,15) y sarpullido (RR=1,68; 95% CI: 1,07, 2,64) fueron significativamente más altos después de ProQuad (dosis 1) comparado con aquellos que recibieron las primeras dosis concomitantes de M-M-R II y VARIVAX, respectivamente. Todos los eventos médicos que resultaron en hospitalización o visitas al servicio de urgencias se compararon entre el grupo al cual se le administró ProQuad y el grupo de comparación histórico, y no se identificaron otras preocupaciones de seguridad en este estudio.

En este estudio observacional postcomercialización, no se observó ningún caso de convulsión febril durante el período de 5 a 12 días pos vacunación entre los 26.455 niños que recibieron ProQuad como una segunda dosis de M-M-R II y/o VARIVAX

(25.212 como segunda dosis de M-M-R II y VARIVAX, 1.056 como una segunda dosis de M-M-R II, y 187 como una segunda dosis de VARIVAX). Además, los datos de seguridad generales detallados de 25.212 niños que recibieron ProQuad como una segunda dosis de M-M-R II y VARIVAX, la mayoría de ellos (95%) entre los 4 y 6 años de edad, y un análisis de estos datos por un comité de monitoreo de datos externo e independiente no identificaron ninguna preocupación de seguridad específica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar el tiempo mínimo de la dosis de refuerzo establecido en un mes ya que la información internacional para el mismo producto debe ser de tres meses.

3.4.3. GONAL -f 75 U.I. (5.5 mcg)

Expediente : 226582
 Radicado : 2016172543
 Fecha : 01/12/2016
 Interesado : Merck S.A.

Composición: Cada vial contiene Folitropina alfa 75 U.I. (5.5 mcg)

Forma Farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Coadyuvante en el manejo de trastornos de infertilidad relacionados con disfunción del eje hipotálamo, hipófisis y síndrome de ovario poliquístico. Tratamiento de hipogonadismo hipogonadotrófico femenino y masculino

Contraindicaciones: Embarazo, agrandamiento ovarico o quiste no debido a síndrome de ovario poliquístico hemorragias ginecológicas anormales, carcinoma ovarico, uterino o mamario, tumores de las glándulas hipotálamo o hipófisis, hipersensibilidad al gonadotropina alfa. Contraindicado cuando no se obtiene una respuesta efectiva tal como falla ovárica primaria, malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con embarazo. tumores fibrosos del útero incompatibles con embarazo. no administrar en embarazo o lactancia. Antes de comenzar el tratamiento los pacientes deben ser evaluados por los siguientes problemas: hipotiroidismo, deficiencia adrenocortical, hiperprolactinemia y tumor hipotalámico o hipofisiario. Debe considerarse la posibilidad de hiperestimulación y ovulación múltiple con la administración del producto, por lo tanto debe monitorearse durante el tratamiento en orden de minimizar su incidencia. Este síndrome puede darse con eventos médicos serios caracterizados por grandes quistes ováricos los cuales están propensos a romperse. Uso exclusivo de especialistas que manejen programas de fertilidad.

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

- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de Efectos Adversos
- Aprobación de Inserto e Información Para prescribir Versión basado en CCDS v 4.0

Nuevas Contraindicaciones:

- Alergia (hipersensibilidad) al principio activo folitropina alfa, a la FSH o a alguno de los excipientes.
- Tumores del hipotálamo o de la glándula pituitaria.
- Aumento del tamaño de los ovarios o bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos) de causa desconocida, no causados por el síndrome del ovario poliquístico.
- Sangrado vaginal inexplicable (hemorragias ginecológicas de etiología desconocida).
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario.
- No utilice GONAL-f® si alguna de las condiciones anteriores le aplica a usted. Si no está seguro, pregunte a su médico o farmacéutico antes de usar este medicamento.

Nuevas Advertencias y precauciones especiales:

El tratamiento con gonadotropinas requiere una cierta dedicación de tiempo por parte de los médicos y profesionales sanitarios, además de disponer de las instalaciones de monitorización apropiadas. En mujeres, el uso seguro y eficaz de GONAL-f® requiere monitorizar la respuesta ovárica mediante ecografías, solas o preferiblemente combinadas con la determinación de los niveles séricos de estradiol, de manera regular. Puede existir un cierto grado de variabilidad en la respuesta a la administración de FSH entre unas pacientes y otras, con una respuesta escasa a la FSH en algunas pacientes y una respuesta exagerada en otras. Tanto en varones como en mujeres, se debería utilizar la mínima dosis efectiva para lograr el objetivo del tratamiento.

Porfiria

Informe a su médico antes de iniciar el tratamiento, si usted o cualquier miembro de su familia padece porfiria (una incapacidad para degradar las porfirinas que puede transmitirse de padres a hijos), debido a que GONAL-f® puede incrementar el riesgo de un ataque agudo. Los pacientes con porfiria o con antecedentes familiares de porfiria deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con GONAL-f®. El deterioro de

dicha enfermedad o su aparición por primera vez puede requerir la interrupción del tratamiento.

Informe inmediatamente a su médico si:

- Su piel se vuelve frágil y le salen ampollas con facilidad, especialmente en las zonas expuestas al sol con frecuencia, y/o
- Si tiene dolor de estómago, de brazos o piernas. En estos casos, su médico puede recomendarle que interrumpa el tratamiento.

Tratamiento en mujeres

Antes de iniciar el tratamiento, se debe evaluar la infertilidad de la pareja apropiadamente. Se recomienda que GONAL-f® no se use en condiciones en las que no se espera una respuesta efectiva, como falla ovárica primaria, malformación de los órganos sexuales incompatible con el embarazo o tumores fibrosos del útero usualmente considerados incompatibles con el embarazo. Antes del tratamiento, debe evaluarse la presencia de hipotiroidismo, deficiencia adrenocortical e hiperprolactinemia, debiéndose instaurar el tratamiento específico apropiado.

Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO)

Este medicamento aumenta el riesgo de que presente un SHO. Esto ocurre cuando sus folículos se desarrollan demasiado y se convierten en quistes de gran tamaño. Si se respetan la dosis y el esquema posológico recomendado, la ocurrencia de SHO es menos probable.

Si tiene dolor en la región pélvica, aumenta de peso rápidamente, tiene náuseas o vómitos o dificultad para respirar, consulte inmediatamente con su médico, quien puede interrumpir el tratamiento

El tratamiento con GONAL-f® rara vez causa un síndrome de hiperestimulación ovárica grave, a menos que se administre el medicamento que se usa para la maduración folicular final (que contiene hCG). En caso de desarrollar SHO, su médico puede no recetarle hCG en este ciclo de tratamiento y aconsejarle que se abstenga de realizar el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días.

Un cierto grado de incremento del tamaño del ovario es un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y, por lo general, remite sin tratamiento.

A diferencia del aumento de tamaño ovárico no complicado, el SHO es una afección que puede manifestarse con grados crecientes de gravedad.

Incluye un aumento marcado del tamaño de los ovarios, niveles séricos elevados de esteroides sexuales y un aumento de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

Las manifestaciones leves del SHO incluyen dolor abdominal, disconfort y distensión abdominal y ovarios agrandados. El SHO moderado puede adicionalmente presentarse con náuseas, vómitos, evidencia ecográfica de ascitis y aumento marcado del tamaño de los ovarios.

Los casos de SHO grave incluyen síntomas como aumento importante del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea u oliguria. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio electrolítico, ascitis, derrames pleurales o distrés respiratorio agudo.

Raramente, el SHO grave puede complicarse con torsión del ovario o episodios tromboembólicos como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio.

Algunos factores de riesgo independientes para presentar el síndrome de hiperestimulación ovárica incluyen juventud, masa corporal magra, síndrome del ovario poliquístico, dosis altas de gonadotropinas exógenas, las concentraciones absolutas de estradiol en suero, altas o en rápido aumento y episodios previos de SHO, una gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo y gran número de oocitos recuperados en ciclos TRA.

El cumplimiento de la dosis recomendada de GONAL-f® y la pauta de administración pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica.

Para identificar tempranamente los factores de riesgo, se recomienda la vigilancia de los ciclos de estimulación mediante ecografías y determinaciones de estradiol.

Hay evidencias que indican que la hCG desempeña una función fundamental en el desencadenamiento del SHO y que el síndrome puede ser más grave y puede tener una duración más prolongada si se produce un embarazo. Por tanto, si se producen signos de hiperestimulación ovárica, se recomienda no administrar hCG y se debe advertir a la paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (en menos de 24 horas) o en varios días hasta convertirse en un cuadro clínico grave. Debe seguirse a las pacientes durante al menos dos semanas tras la administración de hCG. En las técnicas de reproducción asistida, la aspiración de todos los folículos, antes de la ovulación, puede reducir la incidencia de hiperestimulación.

El SHO leve o moderado se resuelve generalmente de manera espontánea.

Si se produce un SHO grave, se recomienda interrumpir el tratamiento con gonadotropinas si es que todavía continúa, y hospitalizar a la paciente e iniciar el tratamiento adecuado.

Embarazo múltiple

Pacientes sometidas a inducción de ovulación por ejemplo cuando utiliza GONAL-f®, tienen un riesgo más alto de quedar embarazada de más de un niño a la vez (“embarazo múltiple”, generalmente gemelos) que en caso de que conciba naturalmente. El embarazo múltiple, especialmente de alto orden, puede causar complicaciones médicas para usted y para sus bebés.

Usted puede minimizar el riesgo de embarazo múltiple utilizando la dosis correcta de GONAL-f® en los tiempos correctos. Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple de mayor orden, se recomienda una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica por parte del médico.

Si se somete a técnicas de reproducción asistida (TRA), el riesgo de embarazo múltiple se relaciona principalmente con su edad y con la calidad y el número de óvulos fertilizados o embriones que se coloquen en su interior.

Pérdida del embarazo

Cuando está sometida a TRA o estimulación de los ovarios para producir óvulos (crecimiento folicular), la incidencia de sufrir un aborto es mayor que en la concepción natural.

Fenómenos tromboembólicos

En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso (coágulos sanguíneos en la pierna o en el pulmón, o ataque al corazón o accidente cerebrovascular isquémico) o en mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para presentar problemas tromboembólicos, tales como historia familiar o personal, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más el riesgo de empeoramiento o aparición de dichos fenómenos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas deben sopesarse frente a los riesgos. No obstante, hay que tener en cuenta que el embarazo por sí mismo, así como el SHO, también comportan un aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos.

Embarazo ectópico

Las mujeres con historia de enfermedad tubárica presentan riesgo de embarazo ectópico (embarazo fuera del útero), tanto si el embarazo es por concepción espontánea como si se logra mediante tratamientos de fertilidad. Se ha notificado que la prevalencia del embarazo ectópico tras practicar TRA es mayor que en la población general.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas (defectos de nacimiento) tras TRA puede ser ligeramente superior a la observada tras la concepción natural. Esto puede deberse a factores de los progenitores (por ejemplo, la edad de la madre, genética), TRA y a los embarazos múltiples.

Neoplasias del aparato reproductor

Se han descrito neoplasias, tanto benignas como malignas, del ovario y de otros órganos del aparato reproductor, en mujeres sometidas a múltiples pautas terapéuticas para el tratamiento de la infertilidad. Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta o no el riesgo de estos tumores en mujeres estériles.

Tratamiento en varones

Para controlar el tratamiento, su médico puede pedirle que se haga un espermograma, de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento.

Unos niveles elevados de FSH endógena antes del tratamiento puede ser un signo de daño testicular (fallo testicular primario). Dichos pacientes no responden al tratamiento con GONAL-f®/hCG.

Embarazo y Lactancia

No existe ninguna indicación para utilizar GONAL-f® durante el embarazo.

Existen datos sobre un número limitado de embarazos expuestos que indican que no hay reacciones adversas de las gonadotropinas en el embarazo, desarrollo embrionario o fetal, del parto o desarrollo postnatal siguiendo la estimulación ovárica controlada.

No se han observado efectos teratogénicos en los estudios en animales.

En caso de exposición durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para descartar un efecto teratogénico de GONAL-f®.

GONAL-f® no está indicado durante la lactancia. Durante la lactancia, la secreción de prolactina puede comportar un mal pronóstico para la estimulación de la ovulación.

Nuevos Efectos Adversos:

La frecuencia de los posibles efectos adversos indicados a continuación se clasifica usando las siguientes definiciones:

- Muy frecuentes (afecta a más de 1 de cada 10 pacientes)
- Frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)
- Poco frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)
- Raras (afecta a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)
- Muy raras (afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)

Efectos adversos graves en mujeres:

- El dolor pélvico bajo, acompañado de náuseas o vómitos, pueden ser síntomas del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO leve o moderado). Esto puede indicar que los ovarios han reaccionado de forma excesiva al tratamiento y se han desarrollado quistes ováricos de gran tamaño. Este efecto adverso es frecuente.

- El SHO puede agravarse con ovarios claramente aumentados de tamaño, disminución de la producción de orina, aumento de peso, dificultad para respirar y/o posible acumulación de líquido en el abdomen o en el pecho. Este efecto adverso es poco frecuente.
- En casos raros, también pueden producirse complicaciones del SHO grave como torsión ovárica o coagulación de la sangre.
- En casos raros pueden producirse complicaciones graves de la coagulación de la sangre (episodios tromboembólicos). Esto podría causar dolor en el pecho, sensación de falta de aire, ictus o infarto de miocardio

Efectos adversos graves en varones y en mujeres

Para prevenir reacciones adversas serias, si experimenta algunos de estos síntomas comuníquese inmediatamente con su médico.

Efectos adversos graves en varones y en mujeres

- Las reacciones alérgicas, como erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas, hinchazón de la cara con dificultad para respirar, a veces pueden ser graves (reacciones de hipersensibilidad leves o graves incluyendo reacciones anafilácticas y shock). Este efecto adverso es muy raro.

Para prevenir reacciones adversas serias, si experimenta algunos de estos síntomas comuníquese inmediatamente con su médico.

Otros efectos adversos en mujeres

Muy frecuentes:

- Bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos).
- Dolor de cabeza.
- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes

- Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal o retortijones y flatulencias.

Muy raros

- El asma puede empeorar.

Otros efectos adversos en varones

Muy frecuentes

- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes

- Hinchazón de las venas por encima y por detrás de los testículos (varicocele).

- Desarrollo de mamas (ginecomastia), acné o aumento de peso.

Muy raros

El asma puede empeorar

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de Efectos Adversos
- Inserto e Información Para prescribir Versión basado en CCDS v 4.0

Nuevas Contraindicaciones:

- Alergia (hipersensibilidad) al principio activo folitropina alfa, a la FSH o a alguno de los excipientes.
- Tumores del hipotálamo o de la glándula pituitaria.
- Aumento del tamaño de los ovarios o bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos) de causa desconocida, no causados por el síndrome del ovario poliquístico.
- Sangrado vaginal inexplicable (hemorragias ginecológicas de etiología desconocida).
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario.
- No utilice GONAL-f® si alguna de las condiciones anteriores le aplica a usted. Si no está seguro, pregunte a su médico o farmacéutico antes de usar este medicamento.

Nuevas Advertencias y precauciones especiales:

El tratamiento con gonadotropinas requiere una cierta dedicación de tiempo por parte de los médicos y profesionales sanitarios, además de disponer de las instalaciones de monitorización apropiadas. En mujeres, el uso seguro y eficaz de GONAL-f® requiere monitorizar la respuesta ovárica mediante ecografías, solas o preferiblemente combinadas con la determinación de los niveles séricos de estradiol, de manera regular. Puede existir un cierto grado de variabilidad en la respuesta a la administración de FSH entre unas pacientes y otras, con una respuesta escasa a la FSH en algunas pacientes y una respuesta exagerada en otras. Tanto en varones como en mujeres, se debería utilizar la mínima dosis efectiva para lograr el objetivo del tratamiento.

Porfiria

Informe a su médico antes de iniciar el tratamiento, si usted o cualquier miembro de su familia padece porfiria (una incapacidad para degradar las porfirinas que puede transmitirse de padres a hijos), debido a que GONAL-f® puede incrementar el riesgo de un ataque agudo. Los pacientes con porfiria o con antecedentes familiares de porfiria deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con GONAL-f®. El deterioro de dicha enfermedad o su aparición por primera vez puede requerir la interrupción del tratamiento.

Informe inmediatamente a su médico si:

- Su piel se vuelve frágil y le salen ampollas con facilidad, especialmente en las zonas expuestas al sol con frecuencia, y/o
- Si tiene dolor de estómago, de brazos o piernas. En estos casos, su médico puede recomendarle que interrumpa el tratamiento.

Tratamiento en mujeres

Antes de iniciar el tratamiento, se debe evaluar la infertilidad de la pareja apropiadamente. Se recomienda que GONAL-f® no se use en condiciones en las que no se espera una respuesta efectiva, como falla ovárica primaria, malformación de los órganos sexuales incompatible con el embarazo o tumores fibrosos del útero usualmente considerados incompatibles con el embarazo. Antes del tratamiento, debe evaluarse la presencia de hipotiroidismo, deficiencia adrenocortical e hiperprolactinemia, debiéndose instaurar el tratamiento específico apropiado.

Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO)

Este medicamento aumenta el riesgo de que presente un SHO. Esto ocurre cuando sus folículos se desarrollan demasiado y se convierten en quistes de gran tamaño. Si se respetan la dosis y el esquema posológico recomendado, la ocurrencia de SHO es menos probable.

Si tiene dolor en la región pélvica, aumenta de peso rápidamente, tiene náuseas o vómitos o dificultad para respirar, consulte inmediatamente con su médico, quien puede interrumpir el tratamiento

El tratamiento con GONAL-f® rara vez causa un síndrome de hiperestimulación ovárica grave, a menos que se administre el medicamento que se usa para la maduración folicular final (que contiene hCG). En caso de desarrollar SHO, su médico puede no recetarle hCG en este ciclo de tratamiento y aconsejarle que se abstenga de realizar el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días.

Un cierto grado de incremento del tamaño del ovario es un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y, por lo general, remite sin tratamiento.

A diferencia del aumento de tamaño ovárico no complicado, el SHO es una afección que puede manifestarse con grados crecientes de gravedad.

Incluye un aumento marcado del tamaño de los ovarios, niveles séricos elevados de esteroides sexuales y un aumento de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

Las manifestaciones leves del SHO incluyen dolor abdominal, disconfort y distensión abdominal y ovarios agrandados. El SHO moderado puede adicionalmente presentarse con náuseas, vómitos, evidencia ecográfica de ascitis y aumento marcado del tamaño de los ovarios.

Los casos de SHO grave incluyen síntomas como aumento importante del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea u oliguria. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio electrolítico, ascitis, derrames pleurales o distrés respiratorio agudo.

Raramente, el SHO grave puede complicarse con torsión del ovario o episodios tromboembólicos como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio.

Algunos factores de riesgo independientes para presentar el síndrome de hiperestimulación ovárica incluyen juventud, masa corporal magra, síndrome del ovario poliquístico, dosis altas de gonadotropinas exógenas, las concentraciones absolutas de estradiol en suero, altas o en rápido aumento y episodios previos de SHO, una gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo y gran número de oocitos recuperados en ciclos TRA.

El cumplimiento de la dosis recomendada de GONAL-f® y la pauta de administración pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica.

Para identificar tempranamente los factores de riesgo, se recomienda la vigilancia de los ciclos de estimulación mediante ecografías y determinaciones de estradiol.

Hay evidencias que indican que la hCG desempeña una función fundamental en el desencadenamiento del SHO y que el síndrome puede ser más grave y puede tener una duración más prolongada si se produce un embarazo. Por tanto, si se producen signos de hiperestimulación ovárica, se recomienda no administrar hCG y se debe advertir a la paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (en menos de 24 horas) o en varios días hasta convertirse en un cuadro clínico grave. Debe seguirse a las pacientes durante al menos dos semanas tras la administración de hCG.

En las técnicas de reproducción asistida, la aspiración de todos los folículos, antes de la ovulación, puede reducir la incidencia de hiperestimulación.

El SHO leve o moderado se resuelve generalmente de manera espontánea. Si se produce un SHO grave, se recomienda interrumpir el tratamiento con gonadotropinas si es que todavía continúa, y hospitalizar a la paciente e iniciar el tratamiento adecuado.

Embarazo múltiple

Pacientes sometidas a inducción de ovulación por ejemplo cuando utiliza GONAL-f®, tienen un riesgo más alto de quedar embarazada de más de un niño a la vez (“embarazo múltiple”, generalmente gemelos) que en caso de que conciba naturalmente. El embarazo múltiple, especialmente de alto orden, puede causar complicaciones médicas para usted y para sus bebés.

Usted puede minimizar el riesgo de embarazo múltiple utilizando la dosis correcta de GONAL-f® en los tiempos correctos. Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple de mayor orden, se recomienda una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica por parte del médico.

Si se somete a técnicas de reproducción asistida (TRA), el riesgo de embarazo múltiple se relaciona principalmente con su edad y con la calidad y el número de óvulos fertilizados o embriones que se coloquen en su interior.

Pérdida del embarazo

Cuando está sometida a TRA o estimulación de los ovarios para producir óvulos (crecimiento folicular), la incidencia de sufrir un aborto es mayor que en la concepción natural.

Fenómenos tromboembólicos

En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso (coágulos sanguíneos en la pierna o en el pulmón, o ataque al corazón o accidente cerebrovascular isquémico) o en mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para presentar problemas tromboembólicos, tales como historia familiar o personal, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más el riesgo de empeoramiento o aparición de dichos fenómenos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas deben sopesarse frente a los riesgos. No obstante, hay que tener en cuenta que el embarazo por sí mismo, así como el SHO, también comportan un aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos.

Embarazo ectópico

Las mujeres con historia de enfermedad tubárica presentan riesgo de embarazo ectópico (embarazo fuera del útero), tanto si el embarazo es por concepción espontánea como si se logra mediante tratamientos de fertilidad. Se ha notificado que la prevalencia del embarazo ectópico tras practicar TRA es mayor que en la población general.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas (defectos de nacimiento) tras TRA puede ser ligeramente superior a la observada tras la concepción natural. Esto puede deberse a factores de los progenitores (por ejemplo, la edad de la madre, genética), TRA y a los embarazos múltiples.

Neoplasias del aparato reproductor

Se han descrito neoplasias, tanto benignas como malignas, del ovario y de otros órganos del aparato reproductor, en mujeres sometidas a múltiples pautas terapéuticas para el tratamiento de la infertilidad. Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta o no el riesgo de estos tumores en mujeres estériles.

Tratamiento en varones

Para controlar el tratamiento, su médico puede pedirle que se haga un espermograma, de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento. Unos niveles elevados de FSH endógena antes del tratamiento puede ser un signo de daño testicular (fallo testicular primario). Dichos pacientes no responden al tratamiento con GONAL-f®/hCG.

Embarazo y Lactancia

No existe ninguna indicación para utilizar GONAL-f® durante el embarazo. Existen datos sobre un número limitado de embarazos expuestos que indican que no hay reacciones adversas de las gonadotropinas en el embarazo, desarrollo embrionario o fetal, del parto o desarrollo postnatal siguiendo la estimulación ovárica controlada.

No se han observado efectos teratogénicos en los estudios en animales.

En caso de exposición durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para descartar un efecto teratogénico de GONAL-f®.

GONAL-f® no está indicado durante la lactancia. Durante la lactancia, la secreción de prolactina puede comportar un mal pronóstico para la estimulación de la ovulación.

Nuevos Efectos Adversos:

La frecuencia de los posibles efectos adversos indicados a continuación se clasifica usando las siguientes definiciones:

- Muy frecuentes (afecta a más de 1 de cada 10 pacientes)
- Frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)
- Poco frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)
- Raras (afecta a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)
- Muy raras (afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)

Efectos adversos graves en mujeres:

- El dolor pélvico bajo, acompañado de náuseas o vómitos, pueden ser síntomas del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO leve o moderado). Esto puede indicar que los ovarios han reaccionado de forma excesiva al tratamiento y se han desarrollado quistes ováricos de gran tamaño. Este efecto adverso es frecuente.
- El SHO puede agravarse con ovarios claramente aumentados de tamaño, disminución de la producción de orina, aumento de peso, dificultad para respirar y/o posible acumulación de líquido en el abdomen o en el pecho. Este efecto adverso es poco frecuente.
- En casos raros, también pueden producirse complicaciones del SHO grave como torsión ovárica o coagulación de la sangre.
- En casos raros pueden producirse complicaciones graves de la coagulación de la sangre (episodios tromboembólicos). Esto podría causar dolor en el pecho, sensación de falta de aire, ictus o infarto de miocardio

Efectos adversos graves en varones y en mujeres

Para prevenir reacciones adversas serias, si experimenta algunos de estos síntomas comuníquese inmediatamente con su médico.

Efectos adversos graves en varones y en mujeres

- Las reacciones alérgicas, como erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas, hinchazón de la cara con dificultad para respirar, a veces pueden ser graves (reacciones de hipersensibilidad leves o graves incluyendo reacciones anafilácticas y shock). Este efecto adverso es muy raro.

Para prevenir reacciones adversas serias, si experimenta algunos de estos síntomas comuníquese inmediatamente con su médico.

Otros efectos adversos en mujeres

Muy frecuentes:

- Bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos).
- Dolor de cabeza.
- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes

- Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal o retortijones y flatulencias.

Muy raros

- El asma puede empeorar.

Otros efectos adversos en varones**Muy frecuentes**

- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes

- Hinchazón de las venas por encima y por detrás de los testículos (varicocele).
- Desarrollo de mamas (ginecomastia), acné o aumento de peso.

Muy raros

El asma puede empeorar

3.4.4. GONAL-f® 300 UI (22 mcg)/0.5 mL Inyector (Folitropina Alfa (r-hFSH))
GONAL-f® Inyector 450 UI (33mcg)/0.75mL
GONAL-f® Inyector 900 UI (66 mcg)/1.5 mL

Expediente : 19950133/19950134/19950135
 Radicado : 2016172546/2016172549/2016172547
 Fecha : 01/12/2016
 Interesado : Merck S.A.

Composición:

- Cada inyector contiene Folitropina alfa 300 U.I. (equivalentes a 22 mcg)
- Cada Inyector contiene Folitropina alfa 450 U.I. (equivalentes a 33 mcg)
- Cada inyector contiene Folitropina alfa 900 U.I. (equivalentes a 66 mcg)

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Mujeres anovulación (incluyendo el síndrome del ovario poliquístico) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno (para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no pueden ovular).
 estimulación del desarrollo folicular múltiple en mujeres sometidas a superovulación para realizar técnicas de reproducción asistida (tra), tales como la fertilización in vitro (fiv), transferencia intratubárica de gametos y transferencia intratubárica de cigotos (para ayudar a desarrollar varios folículos (en que cada uno

contiene un óvulo) en mujeres que se someten a técnicas de reproducción asistida (técnicas que pueden ayudarla a quedarse embarazada)). § gonaf®, asociado a un preparado de hormona luteinizante (lh), se recomienda para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia severa de lh y fsh (para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no están ovulando porque su organismo produce cantidades muy pequeñas de gonadotropinas (fsh y lh)). en los ensayos clínicos, estas pacientes se definieron por un nivel sérico de lh endógena de < 1,2 ui/l. hombre estimulación de la espermatogénesis en varones con hipogonadismo hipogonadotropo congénito o adquirido, administrado de forma concomitante con gonadotropina coriónica humana (hcg) (para ayudar a producir esperma en varones que son estériles debido a una concentración baja de ciertas hormonas).

Contraindicaciones:

- Alergia (hipersensibilidad) al principio activo folitropina alfa, a la fsh o a alguno de los excipientes.
- Tumores del hipotálamo o de la glándula pituitaria.
- Aumento del tamaño de los ovarios o bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos) no causados por el síndrome del ovario poliquístico.
- Sangrado vaginal inexplicable (hemorragias ginecológicas de etiología desconocida).
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario.

Precauciones y advertencias:

El tratamiento con gonadotropinas requiere una cierta dedicación de tiempo por parte de los médicos y profesionales sanitarios, además de disponer de las instalaciones de monitorización apropiadas. En mujeres, el uso seguro y eficaz de gonaf® requiere monitorizar la respuesta ovárica mediante ecografías, solas o preferiblemente combinadas con la determinación de los niveles séricos de estradiol, de manera regular. Puede existir un cierto grado de variabilidad en la respuesta a la administración de fsh entre unas pacientes y otras, con una respuesta escasa a la fsh en algunas pacientes y una respuesta exagerada en otras. Tanto en varones como en mujeres, se debería utilizar la mínima dosis efectiva para lograr el objetivo del tratamiento. porfiria :gonaf® puede incrementar el riesgo de un ataque agudo. Los pacientes con porfiria o con antecedentes familiares de porfiria deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con gonaf®. El deterioro de dicha enfermedad o su aparición por primera vez puede requerir la interrupción del tratamiento. tratamiento en mujeres: antes de iniciar el tratamiento, se debe evaluar la infertilidad de la pareja apropiadamente. se recomienda que gonaf® no se use en condiciones en las que no se espera una respuesta efectiva, como falla ovárica primaria, malformación de los órganos sexuales incompatible con el embarazo o tumores fibrosos del útero usualmente considerados incompatibles con el embarazo. Antes del tratamiento, debe evaluarse la presencia de hipotiroidismo, deficiencia adrenocortical e hiperprolactinemia, debiéndose instaurar el tratamiento específico apropiado. síndrome de hiperestimulación ovárica (sho): este

medicamento aumenta el riesgo de que presente un sho. Esto ocurre cuando sus folículos se desarrollan demasiado y se convierten en quistes de gran tamaño. si se respetan la dosis y el esquema posológico recomendados, la ocurrencia de sho es menos probable. El tratamiento con gonaf® rara vez causa un síndrome de hiperestimulación ovárica grave, a menos que se administre el medicamento que se usa para la maduración folicular final (hcg). el cumplimiento de la dosis recomendada de gonaf® y la pauta de administración pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica. Para identificar tempranamente los factores de riesgo, se recomienda la vigilancia de los ciclos de estimulación mediante ecografías y determinaciones de estradiol.

Embarazo múltiple: cuando utiliza gonaf®, tiene un riesgo más alto de quedar embarazada de más de un niño a la vez ("embarazo múltiple", generalmente gemelos) que en caso de que conciba naturalmente. el embarazo múltiple puede causar complicaciones médicas para usted y para sus bebés. ud. puede minimizar el riesgo de embarazo múltiple utilizando la dosis correcta de gonaf® en los tiempos correctos. si se somete a técnicas de reproducción asistida (tra), el riesgo de embarazo múltiple se relaciona principalmente con su edad y con la calidad y el número de óvulos fertilizados o embriones que se coloquen en su interior. pérdida del embarazo: cuando está sometida a tra o estimulación de los ovarios para producir óvulos (crecimiento folicular), la incidencia de sufrir un aborto es mayor que en el promedio de las mujeres. fenómenos tromboembólicos: en mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso (coágulos sanguíneos en la pierna o en el pulmón, o ataque al corazón o accidente cerebrovascular isquémico) o en mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para presentar problemas tromboembólicos, tales como historia familiar o personal, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más el riesgo de empeoramiento o aparición de dichos fenómenos. en estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas deben sopesarse frente a los riesgos. embarazo ectópico: las mujeres con historia de enfermedad tubárica presentan riesgo de embarazo ectópico, (embarazo fuera del útero), tanto si el embarazo es por concepción espontánea como si se logra mediante tratamientos de fertilidad. se ha notificado que la prevalencia del embarazo ectópico tras practicar tra es mayor que en la población general. malformaciones congénitas: la prevalencia de malformaciones congénitas (defectos de nacimiento) tras tra puede ser ligeramente superior a la observada tras la concepción natural. esto puede deberse a factores de los progenitores (por ejemplo, la edad de la madre, genética), tra y a los embarazos múltiples. neoplasias del aparato reproductor: se han descrito neoplasias, tanto benignas como malignas, del ovario y de otros órganos del aparato reproductor, en mujeres sometidas a múltiples pautas terapéuticas para el tratamiento de la infertilidad. todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta o no el riesgo de estos tumores en mujeres estériles. tratamiento en varones para controlar el tratamiento, su médico puede pedirle que se haga un espermograma, de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento. unos niveles elevados de fsh endógena antes del tratamiento pueden ser un signo de daño

testicular (fallo testicular primario). dichos pacientes no responden al tratamiento con gonaf® /hcg.

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

- Nuevas contraindicaciones, advertencias y precauciones
- Nuevos Efectos Adversos
- Aprobación de Inserto e Información Para prescribir Versión basado en CCDS v 4.0

Nuevas Contraindicaciones:

- Alergia (hipersensibilidad) al principio activo folitropina alfa, a la FSH o a alguno de los excipientes.
- Tumores del hipotálamo o de la glándula pituitaria.
- Aumento del tamaño de los ovarios o bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos) de causa desconocida, no causados por el síndrome del ovario poliquístico.
- Sangrado vaginal inexplicable (hemorragias ginecológicas de etiología desconocida).
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario.
- No utilice GONAL-f® si alguna de las condiciones anteriores le aplica a usted. Si no está seguro, pregunte a su médico o farmacéutico antes de usar este medicamento.

Nuevas Advertencias y precauciones especiales:

El tratamiento con gonadotropinas requiere una cierta dedicación de tiempo por parte de los médicos y profesionales sanitarios, además de disponer de las instalaciones de monitorización apropiadas. En mujeres, el uso seguro y eficaz de GONAL-f® requiere monitorizar la respuesta ovárica mediante ecografías, solas o preferiblemente combinadas con la determinación de los niveles séricos de estradiol, de manera regular. Puede existir un cierto grado de variabilidad en la respuesta a la administración de FSH entre unas pacientes y otras, con una respuesta escasa a la FSH en algunas pacientes y una respuesta exagerada en otras. Tanto en varones como en mujeres, se debería utilizar la mínima dosis efectiva para lograr el objetivo del tratamiento.

Porfiria

Informe a su médico antes de iniciar el tratamiento, si usted o cualquier miembro de su familia padece porfiria (una incapacidad para degradar las porfirinas que puede transmitirse de padres a hijos), debido a que GONAL-f® puede incrementar el riesgo de un ataque agudo. Los pacientes con porfiria o con antecedentes familiares de porfiria

deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con GONAL-f®. El deterioro de dicha enfermedad o su aparición por primera vez puede requerir la interrupción del tratamiento.

Informe inmediatamente a su médico si:

- Su piel se vuelve frágil y le salen ampollas con facilidad, especialmente en las zonas expuestas al sol con frecuencia, y/o
- Si tiene dolor de estómago, de brazos o piernas. En estos casos, su médico puede recomendarle que interrumpa el tratamiento.

Tratamiento en mujeres

Antes de iniciar el tratamiento, se debe evaluar la infertilidad de la pareja apropiadamente. Se recomienda que GONAL-f® no se use en condiciones en las que no se espera una respuesta efectiva, como falla ovárica primaria, malformación de los órganos sexuales incompatible con el embarazo o tumores fibrosos del útero usualmente considerados incompatibles con el embarazo. Antes del tratamiento, debe evaluarse la presencia de hipotiroidismo, deficiencia adrenocortical e hiperprolactinemia, debiéndose instaurar el tratamiento específico apropiado.

Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO)

Este medicamento aumenta el riesgo de que presente un SHO. Esto ocurre cuando sus folículos se desarrollan demasiado y se convierten en quistes de gran tamaño. Si se respetan la dosis y el esquema posológico recomendado, la ocurrencia de SHO es menos probable.

Si tiene dolor en la región pélvica, aumenta de peso rápidamente, tiene náuseas o vómitos o dificultad para respirar, consulte inmediatamente con su médico, quien puede interrumpir el tratamiento

El tratamiento con GONAL-f® rara vez causa un síndrome de hiperestimulación ovárica grave, a menos que se administre el medicamento que se usa para la maduración folicular final (que contiene hCG). En caso de desarrollar SHO, su médico puede no recetarle hCG en este ciclo de tratamiento y aconsejarle que se abstenga de realizar el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días.

Un cierto grado de incremento del tamaño del ovario es un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y, por lo general, remite sin tratamiento.

A diferencia del aumento de tamaño ovárico no complicado, el SHO es una afección que puede manifestarse con grados crecientes de gravedad.

Incluye un aumento marcado del tamaño de los ovarios, niveles séricos elevados de esteroides sexuales y un aumento de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica. Las manifestaciones leves del SHO incluyen dolor abdominal, disconfort y distensión abdominal y ovarios agrandados. El SHO moderado puede adicionalmente presentarse con náuseas, vómitos, evidencia ecográfica de ascitis y aumento marcado del tamaño de los ovarios.

Los casos de SHO grave incluyen síntomas como aumento importante del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea u oliguria. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio electrolítico, ascitis, derrames pleurales o distrés respiratorio agudo.

Raramente, el SHO grave puede complicarse con torsión del ovario o episodios tromboembólicos como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio.

Algunos factores de riesgo independientes para presentar el síndrome de hiperestimulación ovárica incluyen juventud, masa corporal magra, síndrome del ovario poliquístico, dosis altas de gonadotropinas exógenas, las concentraciones absolutas de estradiol en suero, altas o en rápido aumento y episodios previos de SHO, una gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo y gran número de oocitos recuperados en ciclos TRA.

El cumplimiento de la dosis recomendada de GONAL-f® y la pauta de administración pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica.

Para identificar tempranamente los factores de riesgo, se recomienda la vigilancia de los ciclos de estimulación mediante ecografías y determinaciones de estradiol.

Hay evidencias que indican que la hCG desempeña una función fundamental en el desencadenamiento del SHO y que el síndrome puede ser más grave y puede tener una duración más prolongada si se produce un embarazo. Por tanto, si se producen signos de hiperestimulación ovárica, se recomienda no administrar hCG y se debe advertir a la paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (en menos de 24 horas) o en varios días hasta convertirse en un cuadro clínico grave. Debe seguirse a las pacientes durante al menos dos semanas tras la administración de hCG. En las técnicas de reproducción asistida, la aspiración de todos los folículos, antes de la ovulación, puede reducir la incidencia de hiperestimulación.

El SHO leve o moderado se resuelve generalmente de manera espontánea.

Si se produce un SHO grave, se recomienda interrumpir el tratamiento con gonadotropinas si es que todavía continúa, y hospitalizar a la paciente e iniciar el tratamiento adecuado.

Embarazo múltiple

Pacientes sometidas a inducción de ovulación por ejemplo cuando utiliza GONAL-f®, tienen un riesgo más alto de quedar embarazada de más de un niño a la vez (“embarazo múltiple”, generalmente gemelos) que en caso de que conciba naturalmente. El embarazo múltiple, especialmente de alto orden, puede causar complicaciones médicas para usted y para sus bebés.

Usted puede minimizar el riesgo de embarazo múltiple utilizando la dosis correcta de GONAL-f® en los tiempos correctos. Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple de mayor orden, se recomienda una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica por parte del médico.

Si se somete a técnicas de reproducción asistida (TRA), el riesgo de embarazo múltiple se relaciona principalmente con su edad y con la calidad y el número de óvulos fertilizados o embriones que se coloquen en su interior.

Pérdida del embarazo

Cuando está sometida a TRA o estimulación de los ovarios para producir óvulos (crecimiento folicular), la incidencia de sufrir un aborto es mayor que en la concepción natural.

Fenómenos tromboembólicos

En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso (coágulos sanguíneos en la pierna o en el pulmón, o ataque al corazón o accidente cerebrovascular isquémico) o en mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para presentar problemas tromboembólicos, tales como historia familiar o personal, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más el riesgo de empeoramiento o aparición de dichos fenómenos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas deben sopesarse frente a los riesgos. No obstante, hay que tener en cuenta que el embarazo por sí mismo, así como el SHO, también comportan un aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos.

Embarazo ectópico

Las mujeres con historia de enfermedad tubárica presentan riesgo de embarazo ectópico (embarazo fuera del útero), tanto si el embarazo es por concepción espontánea como si se logra mediante tratamientos de fertilidad. Se ha notificado que la prevalencia del embarazo ectópico tras practicar TRA es mayor que en la población general.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas (defectos de nacimiento) tras TRA puede ser ligeramente superior a la observada tras la concepción natural. Esto puede deberse a factores de los progenitores (por ejemplo, la edad de la madre, genética), TRA y a los embarazos múltiples.

Neoplasias del aparato reproductor

Se han descrito neoplasias, tanto benignas como malignas, del ovario y de otros órganos del aparato reproductor, en mujeres sometidas a múltiples pautas terapéuticas para el tratamiento de la infertilidad. Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta o no el riesgo de estos tumores en mujeres estériles.

Tratamiento en varones

Para controlar el tratamiento, su médico puede pedirle que se haga un espermograma, de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento.

Unos niveles elevados de FSH endógena antes del tratamiento puede ser un signo de daño testicular (fallo testicular primario). Dichos pacientes no responden al tratamiento con GONAL-f®/hCG.

Embarazo y Lactancia

No existe ninguna indicación para utilizar GONAL-f® durante el embarazo.

Existen datos sobre un número limitado de embarazos expuestos que indican que no hay reacciones adversas de las gonadotropinas en el embarazo, desarrollo embrionario o fetal, del parto o desarrollo postnatal siguiendo la estimulación ovárica controlada.

No se han observado efectos teratogénicos en los estudios en animales.

En caso de exposición durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para descartar un efecto teratogénico de GONAL-f®.

GONAL-f® no está indicado durante la lactancia. Durante la lactancia, la secreción de prolactina puede comportar un mal pronóstico para la estimulación de la ovulación.

Nuevos Efectos Adversos:

La frecuencia de los posibles efectos adversos indicados a continuación se clasifica usando las siguientes definiciones:

- Muy frecuentes (afecta a más de 1 de cada 10 pacientes)
- Frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)
- Poco frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)
- Raras (afecta a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)
- Muy raras (afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)

Efectos adversos graves en mujeres:

- El dolor pélvico bajo, acompañado de náuseas o vómitos, pueden ser síntomas del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO leve o moderado). Esto puede indicar que los ovarios han reaccionado de forma excesiva al tratamiento y se han desarrollado quistes ováricos de gran tamaño. Este efecto adverso es frecuente.
- El SHO puede agravarse con ovarios claramente aumentados de tamaño, disminución de la producción de orina, aumento de peso, dificultad para respirar y/o posible acumulación de líquido en el abdomen o en el pecho. Este efecto adverso es poco frecuente.
- En casos raros, también pueden producirse complicaciones del SHO grave como torsión ovárica o coagulación de la sangre.
- En casos raros pueden producirse complicaciones graves de la coagulación de la sangre (episodios tromboembólicos). Esto podría causar dolor en el pecho, sensación de falta de aire, ictus o infarto de miocardio

Efectos adversos graves en varones y en mujeres

Para prevenir reacciones adversas serias, si experimenta algunos de estos síntomas comuníquese inmediatamente con su médico.

Efectos adversos graves en varones y en mujeres

- Las reacciones alérgicas, como erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas, hinchazón de la cara con dificultad para respirar, a veces pueden ser graves (reacciones de hipersensibilidad leves o graves incluyendo reacciones anafilácticas y shock). Este efecto adverso es muy raro.

Para prevenir reacciones adversas serias, si experimenta algunos de estos síntomas comuníquese inmediatamente con su médico.

Otros efectos adversos en mujeres

Muy frecuentes:

- Bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos).
- Dolor de cabeza.
- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes

- Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal o retortijones y flatulencias.

Muy raros

- El asma puede empeorar.

Otros efectos adversos en varones

Muy frecuentes

- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes

- Hinchazón de las venas por encima y por detrás de los testículos (varicocele).
- Desarrollo de mamas (ginecomastia), acné o aumento de peso.

Muy raros

El asma puede empeorar

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- Nuevas contraindicaciones, advertencias y precauciones
- Nuevos Efectos Adversos
- Inserto e Información Para prescribir Versión basado en CCDS v 4.0

Nuevas Contraindicaciones:

- Alergia (hipersensibilidad) al principio activo folitropina alfa, a la FSH o a alguno de los excipientes.
- Tumores del hipotálamo o de la glándula pituitaria.
- Aumento del tamaño de los ovarios o bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos) de causa desconocida, no causados por el síndrome del ovario poliquístico.
- Sangrado vaginal inexplicable (hemorragias ginecológicas de etiología desconocida).
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario.
- No utilice GONAL-f® si alguna de las condiciones anteriores le aplica a usted. Si no está seguro, pregunte a su médico o farmacéutico antes de usar este medicamento.

Nuevas Advertencias y precauciones especiales:

El tratamiento con gonadotropinas requiere una cierta dedicación de tiempo por parte de los médicos y profesionales sanitarios, además de disponer de las instalaciones de monitorización apropiadas. En mujeres, el uso seguro y eficaz de GONAL-f® requiere monitorizar la respuesta ovárica mediante ecografías, solas o preferiblemente combinadas con la determinación de los niveles séricos de estradiol, de manera regular. Puede existir un cierto grado de variabilidad en la respuesta a la administración de FSH entre unas pacientes y otras, con una respuesta escasa a la FSH en algunas pacientes y una respuesta exagerada en

otras. Tanto en varones como en mujeres, se debería utilizar la mínima dosis efectiva para lograr el objetivo del tratamiento.

Porfiria

Informe a su médico antes de iniciar el tratamiento, si usted o cualquier miembro de su familia padece porfiria (una incapacidad para degradar las porfirinas que puede transmitirse de padres a hijos), debido a que GONAL-f® puede incrementar el riesgo de un ataque agudo. Los pacientes con porfiria o con antecedentes familiares de porfiria deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con GONAL-f®. El deterioro de dicha enfermedad o su aparición por primera vez puede requerir la interrupción del tratamiento.

Informe inmediatamente a su médico si:

- Su piel se vuelve frágil y le salen ampollas con facilidad, especialmente en las zonas expuestas al sol con frecuencia, y/o
- Si tiene dolor de estómago, de brazos o piernas. En estos casos, su médico puede recomendarle que interrumpa el tratamiento.

Tratamiento en mujeres

Antes de iniciar el tratamiento, se debe evaluar la infertilidad de la pareja apropiadamente. Se recomienda que GONAL-f® no se use en condiciones en las que no se espera una respuesta efectiva, como falla ovárica primaria, malformación de los órganos sexuales incompatible con el embarazo o tumores fibrosos del útero usualmente considerados incompatibles con el embarazo. Antes del tratamiento, debe evaluarse la presencia de hipotiroidismo, deficiencia adrenocortical e hiperprolactinemia, debiéndose instaurar el tratamiento específico apropiado.

Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO)

Este medicamento aumenta el riesgo de que presente un SHO. Esto ocurre cuando sus folículos se desarrollan demasiado y se convierten en quistes de gran tamaño. Si se respetan la dosis y el esquema posológico recomendado, la ocurrencia de SHO es menos probable.

Si tiene dolor en la región pélvica, aumenta de peso rápidamente, tiene náuseas o vómitos o dificultad para respirar, consulte inmediatamente con su médico, quien puede interrumpir el tratamiento

El tratamiento con GONAL-f® rara vez causa un síndrome de hiperestimulación ovárica grave, a menos que se administre el medicamento que se usa para la maduración folicular final (que contiene hCG). En caso de desarrollar SHO, su médico puede no recetarle hCG en este ciclo de tratamiento y aconsejarle que se abstenga de realizar el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días.

Un cierto grado de incremento del tamaño del ovario es un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y, por lo general, remite sin tratamiento.

A diferencia del aumento de tamaño ovárico no complicado, el SHO es una afección que puede manifestarse con grados crecientes de gravedad.

Incluye un aumento marcado del tamaño de los ovarios, niveles séricos elevados de esteroides sexuales y un aumento de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

Las manifestaciones leves del SHO incluyen dolor abdominal, disconfort y distensión abdominal y ovarios agrandados. El SHO moderado puede adicionalmente presentarse con náuseas, vómitos, evidencia ecográfica de ascitis y aumento marcado del tamaño de los ovarios.

Los casos de SHO grave incluyen síntomas como aumento importante del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea u oliguria. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio electrolítico, ascitis, derrames pleurales o distrés respiratorio agudo.

Raramente, el SHO grave puede complicarse con torsión del ovario o episodios tromboembólicos como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio.

Algunos factores de riesgo independientes para presentar el síndrome de hiperestimulación ovárica incluyen juventud, masa corporal magra, síndrome del ovario poliquístico, dosis altas de gonadotropinas exógenas, las concentraciones absolutas de estradiol en suero, altas o en rápido aumento y episodios previos de SHO, una gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo y gran número de oocitos recuperados en ciclos TRA.

El cumplimiento de la dosis recomendada de GONAL-[®] y la pauta de administración pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica.

Para identificar tempranamente los factores de riesgo, se recomienda la vigilancia de los ciclos de estimulación mediante ecografías y determinaciones de estradiol.

Hay evidencias que indican que la hCG desempeña una función fundamental en el desencadenamiento del SHO y que el síndrome puede ser más grave y puede tener una duración más prolongada si se produce un embarazo. Por tanto, si se producen signos de hiperestimulación ovárica, se recomienda no administrar hCG y se debe advertir a la paciente que no realice el coito o que utilice métodos

anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (en menos de 24 horas) o en varios días hasta convertirse en un cuadro clínico grave. Debe seguirse a las pacientes durante al menos dos semanas tras la administración de hCG.

En las técnicas de reproducción asistida, la aspiración de todos los folículos, antes de la ovulación, puede reducir la incidencia de hiperestimulación.

El SHO leve o moderado se resuelve generalmente de manera espontánea.

Si se produce un SHO grave, se recomienda interrumpir el tratamiento con gonadotropinas si es que todavía continúa, y hospitalizar a la paciente e iniciar el tratamiento adecuado.

Embarazo múltiple

Pacientes sometidas a inducción de ovulación por ejemplo cuando utiliza GONAL-f®, tienen un riesgo más alto de quedar embarazada de más de un niño a la vez (“embarazo múltiple”, generalmente gemelos) que en caso de que conciba naturalmente. El embarazo múltiple, especialmente de alto orden, puede causar complicaciones médicas para usted y para sus bebés.

Usted puede minimizar el riesgo de embarazo múltiple utilizando la dosis correcta de GONAL-f® en los tiempos correctos. Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple de mayor orden, se recomienda una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica por parte del médico.

Si se somete a técnicas de reproducción asistida (TRA), el riesgo de embarazo múltiple se relaciona principalmente con su edad y con la calidad y el número de óvulos fertilizados o embriones que se coloquen en su interior.

Pérdida del embarazo

Cuando está sometida a TRA o estimulación de los ovarios para producir óvulos (crecimiento folicular), la incidencia de sufrir un aborto es mayor que en la concepción natural.

Fenómenos tromboembólicos

En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso (coágulos sanguíneos en la pierna o en el pulmón, o ataque al corazón o accidente cerebrovascular isquémico) o en mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para presentar problemas tromboembólicos, tales como historia familiar o personal, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más el riesgo de empeoramiento o aparición de dichos fenómenos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas deben sopesarse frente a los riesgos. No obstante, hay que tener en cuenta que el embarazo por sí mismo, así

como el SHO, también comportan un aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos.

Embarazo ectópico

Las mujeres con historia de enfermedad tubárica presentan riesgo de embarazo ectópico (embarazo fuera del útero), tanto si el embarazo es por concepción espontánea como si se logra mediante tratamientos de fertilidad. Se ha notificado que la prevalencia del embarazo ectópico tras practicar TRA es mayor que en la población general.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas (defectos de nacimiento) tras TRA puede ser ligeramente superior a la observada tras la concepción natural. Esto puede deberse a factores de los progenitores (por ejemplo, la edad de la madre, genética), TRA y a los embarazos múltiples.

Neoplasias del aparato reproductor

Se han descrito neoplasias, tanto benignas como malignas, del ovario y de otros órganos del aparato reproductor, en mujeres sometidas a múltiples pautas terapéuticas para el tratamiento de la infertilidad. Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta o no el riesgo de estos tumores en mujeres estériles.

Tratamiento en varones

Para controlar el tratamiento, su médico puede pedirle que se haga un espermograma, de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento.

Unos niveles elevados de FSH endógena antes del tratamiento puede ser un signo de daño testicular (fallo testicular primario). Dichos pacientes no responden al tratamiento con GONAL-f®/hCG.

Embarazo y Lactancia

No existe ninguna indicación para utilizar GONAL-f® durante el embarazo.

Existen datos sobre un número limitado de embarazos expuestos que indican que no hay reacciones adversas de las gonadotropinas en el embarazo, desarrollo embrionario o fetal, del parto o desarrollo postnatal siguiendo la estimulación ovárica controlada.

No se han observado efectos teratogénicos en los estudios en animales.

En caso de exposición durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para descartar un efecto teratogénico de GONAL-f®.

GONAL-f® no está indicado durante la lactancia. Durante la lactancia, la secreción de prolactina puede comportar un mal pronóstico para la estimulación de la ovulación.

Nuevos Efectos Adversos:

La frecuencia de los posibles efectos adversos indicados a continuación se clasifica usando las siguientes definiciones:

- Muy frecuentes (afecta a más de 1 de cada 10 pacientes)
- Frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)
- Poco frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)
- Raras (afecta a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)
- Muy raras (afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)

Efectos adversos graves en mujeres:

- El dolor pélvico bajo, acompañado de náuseas o vómitos, pueden ser síntomas del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO leve o moderado). Esto puede indicar que los ovarios han reaccionado de forma excesiva al tratamiento y se han desarrollado quistes ováricos de gran tamaño. Este efecto adverso es frecuente.
- El SHO puede agravarse con ovarios claramente aumentados de tamaño, disminución de la producción de orina, aumento de peso, dificultad para respirar y/o posible acumulación de líquido en el abdomen o en el pecho. Este efecto adverso es poco frecuente.
- En casos raros, también pueden producirse complicaciones del SHO grave como torsión ovárica o coagulación de la sangre.
- En casos raros pueden producirse complicaciones graves de la coagulación de la sangre (episodios tromboembólicos). Esto podría causar dolor en el pecho, sensación de falta de aire, ictus o infarto de miocardio

Para prevenir reacciones adversas serias, si experimenta algunos de estos síntomas comuníquese inmediatamente con su médico.

Efectos adversos graves en varones y en mujeres

- Las reacciones alérgicas, como erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas, hinchazón de la cara con dificultad para respirar, a veces pueden ser graves (reacciones de hipersensibilidad leves o graves incluyendo reacciones anafilácticas y shock). Este efecto adverso es muy raro.

Para prevenir reacciones adversas serias, si experimenta algunos de estos síntomas comuníquese inmediatamente con su médico.

Otros efectos adversos en mujeres

Muy frecuentes:

- Bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos).
- Dolor de cabeza.

- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes

- Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal o retortijones y flatulencias.

Muy raros

- El asma puede empeorar.

Otros efectos adversos en varones

Muy frecuentes

- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes

- Hinchazón de las venas por encima y por detrás de los testículos (varicocele).
- Desarrollo de mamas (ginecomastia), acné o aumento de peso.

Muy raros

El asma puede empeorar

B) PRODUCTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

3.4.5. PROFENID® INYECTABLE 100 mg

Expediente : 36471
 Radicado : 2016179075
 Fecha : 13/12/2016
 Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada ampolla de mL contiene 100mg de Ketoprofeno

Forma Farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Antiinflamatorio no esteroide, analgésico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico. Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa, puede aumentar

los efectos anticoagulantes de la cumarina. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).

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

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

- Modificación de advertencias y precauciones de empleo
- Información para prescribir versión CCSI V4.0 LRC 09 Junio 2.016 + CCDS V5 LRC 27-Oct. 2016. Revisión Noviembre 2.016

Nuevas advertencias y precauciones de empleo:

- Los efectos indeseables pueden ser minimizados usando la mínima dosis efectiva durante el tiempo más corto necesario para controlar los síntomas.
- Se debe tener precaución en pacientes que estén recibiendo concomitantemente medicamentos que puedan incrementar el riesgo de úlcera o sangrado, tales como corticosteroides orales, anticoagulantes tales como warfarina (derivado cumarínico), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, agentes antiagregantes como ácido acetilsalicílico ASA, ó nicorandil, ya que incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.
- Sangrado gastrointestinal, úlcera y perforación: estos eventos se han reportado con todos los AINEs, que pueden ser fatales, en cualquier momento durante el tratamiento, con o sin síntomas de alerta o historia previa de eventos serios gastrointestinales.
- Raramente se han reportado, en asociación con el uso de AINEs, reacciones dermatológicas serias, algunas de ellas fatales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Los pacientes parecen tener más alto riesgo de estas reacciones en el curso temprano de la terapia, la aparición de las reacciones se produce en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento.
- Pacientes con asma asociada con rinitis crónica, sinusitis crónica y/o poliposis nasal tienen un alto riesgo de alergia a aspirina y/o AINES con respecto al resto de la población. La administración de ketoprofeno puede causar broncoespasmo y exacerbación de episodios de asma, especialmente en paciente alérgicos a aspirina y AINES.

- En caso de presentarse sangrado gastrointestinal suspender el tratamiento inmediatamente.
- La administración a pacientes con historia de enfermedades gastrointestinales (ulcera péptica, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn) ha de ser cautelosa y bajo estricta supervisión.
- Con la administración de ketoprofeno, se debe considerar los casos de infertilidad anovulatoria debido a la no ruptura del folículo de Graff (reversible con la suspensión del medicamento) con el uso prolongado de ciertos inhibidores de la síntesis de prostaglandinas.
- Ketoprofeno como otros AINES pueden enmascarar signos de infección.
- Pacientes con historia de reacciones de fotosensibilidad o fototoxicidad se deben monitorear.
- El seguimiento con transaminasas se recomienda en pacientes con historia de función hepática alterada o historia de enfermedad hepática, deben evaluarse periódicamente especialmente, si la terapia es prolongada. Pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, hepática y/o renal, en pacientes bajo tratamiento diurético, Inhibidores del eje angiotensina alosterona (IECAS) o inhibidores receptores de angiotensina tipo II (ARAS II), pacientes ancianos, pacientes hipovolémicos, síndrome nefrótico, nefritis lúpica, cirrosis hepática descompensada deben ser estrictamente monitoreados con función renal y gasto urinario al inicio o después del incremento de dosis de ketoprofeno. En estos pacientes, la administración de ketoprofeno puede inducir a una reducción del flujo sanguíneo renal, causada por la inhibición de las prostaglandinas, y conducir al deterioro de la función renal.
- Los pacientes ancianos tienen una mayor frecuencia de reacciones adversas a los AINES, especialmente sangrados gastrointestinales y perforaciones que pueden llegar a ser fatales. La dosis de ketoprofeno debe reducirse en estos pacientes.
- Se recomienda monitoreo de la química sanguínea, función renal y hepática durante tratamientos a largo plazo.
- Pacientes con hipertensión arterial y falla cardíaca es necesario monitorizarse desde el inicio del tratamiento, debido a posible retención de agua y sodio con el uso de ketoprofeno, es posible que el paciente presente edemas y exacerbación de falla cardíaca y elevación de la tensión arterial.
- Los niveles de potasio deben monitorizarse regularmente, especialmente en pacientes diabéticos o cuando hay uso concomitante de medicamentos ahorradores de potasio.
- Si ocurren alteraciones visuales tales como visión borrosa, el tratamiento debe ser interrumpido.
- Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y niños prematuros.
- Lactancia.
- Se ha reportado incremento del riesgo de fibrilación auricular, en asociación con el uso de AINES.

Reacciones Cardiovasculares:

Estudios clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de AINEs-excepto aspirina-, especialmente a dosis altas y con tratamiento prolongado, puede estar asociado con un riesgo incrementado de eventos arteriotrombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o evento cerebrovascular).

Al igual que con todos los AINEs, una cuidadosa consideración debe tenerse cuando se están tratando pacientes con hipertensión no controlada existente, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular, así como, antes de iniciar el tratamiento a largo plazo, en pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo).

Se ha reportado un riesgo incrementado para eventos tromboticos arteriales en pacientes tratados con AINEs -excepto aspirina- por dolor perioperatorio en el contexto de cirugía de revascularización miocárdica (CABG).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de advertencias y precauciones de empleo**
- **Información para prescribir versión CCSI V4.0 LRC 09 Junio 2.016 + CCDS V5 LRC 27-Oct. 2016. Revisión Noviembre 2.016**

Nuevas advertencias y precauciones de empleo:

- **Los efectos indeseables pueden ser minimizados usando la mínima dosis efectiva durante el tiempo más corto necesario para controlar los síntomas.**
- **Se debe tener precaución en pacientes que estén recibiendo concomitantemente medicamentos que puedan incrementar el riesgo de úlcera o sangrado, tales como corticosteroides orales, anticoagulantes tales como warfarina (derivado cumarínico), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, agentes antiagregantes como ácido acetilsalicílico ASA, ó nicorandil, ya que incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.**
- **Sangrado gastrointestinal, úlcera y perforación: estos eventos se han reportado con todos los AINEs, que pueden ser fatales, en cualquier momento durante el tratamiento, con o sin síntomas de alerta o historia previa de eventos serios gastrointestinales.**

- Raramente se han reportado, en asociación con el uso de AINEs, reacciones dermatológicas serias, algunas de ellas fatales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Los pacientes parecen tener más alto riesgo de estas reacciones en el curso temprano de la terapia, la aparición de las reacciones se produce en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento.
- Pacientes con asma asociada con rinitis crónica, sinusitis crónica y/o poliposis nasal tienen un alto riesgo de alergia a aspirina y/o AINES con respecto al resto de la población. La administración de ketoprofeno puede causar broncoespasmo y exacerbación de episodios de asma, especialmente en paciente alérgicos a aspirina y AINES.
- En caso de presentarse sangrado gastrointestinal suspender el tratamiento inmediatamente.
- La administración a pacientes con historia de enfermedades gastrointestinales (ulcera péptica, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn) ha de ser cautelosa y bajo estricta supervisión.
- Con la administración de ketoprofeno, se debe considerar los casos de infertilidad anovulatoria debido a la no ruptura del folículo de Graff (reversible con la suspensión del medicamento) con el uso prolongado de ciertos inhibidores de la síntesis de prostaglandinas.
- Ketoprofeno como otros AINES pueden enmascarar signos de infección.
- Pacientes con historia de reacciones de fotosensibilidad o fototoxicidad se deben monitorear.
- El seguimiento con transaminasas se recomienda en pacientes con historia de función hepática alterada o historia de enfermedad hepática, deben evaluarse periódicamente especialmente, si la terapia es prolongada. Pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, hepática y/o renal, en pacientes bajo tratamiento diurético, Inhibidores del eje angiotensina alosterona (IECAS) o inhibidores receptores de angiotensina tipo II (ARAS II), pacientes ancianos, pacientes hipovolémicos, síndrome nefrótico, nefritis lúpica, cirrosis hepática descompensada deben ser estrictamente monitoreados con función renal y gasto urinario al inicio o después del incremento de dosis de ketoprofeno. En estos pacientes, la administración de ketoprofeno puede inducir a una reducción del flujo sanguíneo renal, causada por la inhibición de las prostaglandinas, y conducir al deterioro de la función renal.
- Los pacientes ancianos tienen una mayor frecuencia de reacciones adversas a los AINES, especialmente sangrados gastrointestinales y perforaciones que pueden llegar a ser fatales. La dosis de ketoprofeno debe reducirse en estos pacientes.
- Se recomienda monitoreo de la química sanguínea, función renal y hepática durante tratamientos a largo plazo.

- Pacientes con hipertensión arterial y falla cardíaca es necesario monitorizarse desde el inicio del tratamiento, debido a posible retención de agua y sodio con el uso de ketoprofeno, es posible que el paciente presente edemas y exacerbación de falla cardíaca y elevación de la tensión arterial.
- Los niveles de potasio deben monitorizarse regularmente, especialmente en pacientes diabéticos o cuando hay uso concomitante de medicamentos ahorradores de potasio.
- Si ocurren alteraciones visuales tales como visión borrosa, el tratamiento debe ser interrumpido.
- Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y niños prematuros.
- Lactancia.
- Se ha reportado incremento del riesgo de fibrilación auricular, en asociación con el uso de AINEs.

Reacciones Cardiovasculares:

Estudios clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de AINEs-excepto aspirina-, especialmente a dosis altas y con tratamiento prolongado, puede estar asociado con un riesgo incrementado de eventos arteriotrombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o evento cerebrovascular).

Al igual que con todos los AINEs, una cuidadosa consideración debe tenerse cuando se están tratando pacientes con hipertensión no controlada existente, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular, así como, antes de iniciar el tratamiento a largo plazo, en pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo).

Se ha reportado un riesgo incrementado para eventos tromboticos arteriales en pacientes tratados con AINEs -excepto aspirina- por dolor perioperatorio en el contexto de cirugía de revascularización miocárdica (CABG).

3.4.6. NEOGYNON®

Expediente : 38692
Radicado : 2016176160
Fecha : 07/12/2016
Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada gragea contiene 0,250mg de Levonorgestrel y 0,050mg de Etinilestradiol

Forma Farmacéutica: Grageas

Indicaciones: Anovulatorio

Contraindicaciones: Antecedentes de episodios tromboembólicos arteriales o venosos o de un accidente cerebrovascular, enfermedades cardíacas, antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales, diabetes mellitus con compromiso vascular, presencia o antecedentes de pancreatitis si se asocia con hipertrigliceridemia importante, carcinoma mamario conocido o sospechado, neoplasias conocidas o sospechadas influidas por esteroides sexuales, hemorragia vaginal sin diagnosticar, embarazo conocido o sospechado, enfermedad hepática severa, enfermedad renal severa o aguda, presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos), antecedentes de ictericia idiopática del embarazo, síndrome de Dubin-Johnson (SDJ), trastorno del metabolismo de la grasas, antecedentes de herpes del embarazo, otosclerosis con empeoramiento durante el embarazo, hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.

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

- Modificación de contraindicaciones
- Aprobación del Inserto Versión 14 del 09 de Agosto de 2016

Nuevas Contraindicaciones:

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) no se deben usar en presencia de cualquiera de las condiciones expuestas a continuación. Si cualquiera de estas condiciones apareciera por primera vez durante el uso de AOC, se debe suspender inmediatamente el producto.

- Presencia o antecedente de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales (por ejemplo, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infarto de miocardio) o de un accidente cerebrovascular.
- Presencia o antecedente de pródromos de una trombosis (por ejemplo, evento isquémico transitorio, angina de pecho).
- Un alto riesgo de trombosis arterial o venosa
- Antecedente de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Diabetes mellitus con síntomas vasculares.
- Enfermedad hepática severa, siempre que los valores de la función hepática no se hayan normalizado.

- Uso de medicamentos antivirales que actúan de forma directa (DAA, por sus siglas en inglés) que contienen ombitasvir, paritaprevir, o dasabuvir, y combinaciones de los mismos
- Presencia o antecedente de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Tumor maligno conocido o sospechado, influenciado por esteroides sexuales (por ejemplo, de los órganos genitales o las mamas).
- Sangrado vaginal no diagnosticado.
- Embarazo conocido o sospechado.
- Hipersensibilidad a los principios activos o cualquiera de los excipientes.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de contraindicaciones**
- **Aprobación del Inserto Versión 14 del 09 de Agosto de 2016**

Nuevas Contraindicaciones:

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) no se deben usar en presencia de cualquiera de las condiciones expuestas a continuación. Si cualquiera de estas condiciones apareciera por primera vez durante el uso de AOC, se debe suspender inmediatamente el producto.

- Presencia o antecedente de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales (por ejemplo, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infarto de miocardio) o de un accidente cerebrovascular.
- Presencia o antecedente de pródromos de una trombosis (por ejemplo, evento isquémico transitorio, angina de pecho).
- Un alto riesgo de trombosis arterial o venosa
- Antecedente de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Diabetes mellitus con síntomas vasculares.
- Enfermedad hepática severa, siempre que los valores de la función hepática no se hayan normalizado.
- Uso de medicamentos antivirales que actúan de forma directa (DAA, por sus siglas en inglés) que contienen ombitasvir, paritaprevir, o dasabuvir, y combinaciones de los mismos
- Presencia o antecedente de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Tumor maligno conocido o sospechado, influenciado por esteroides sexuales (por ejemplo, de los órganos genitales o las mamas).
- Sangrado vaginal no diagnosticado.
- Embarazo conocido o sospechado.
- Hipersensibilidad a los principios activos o cualquiera de los excipientes.

Adicionalmente, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustarse al concepto emitido mediante Acta No. 30 de 2016, numeral 3.6.6., y enviar el inserto ajustado.

**3.4.7. COUMADIN 5 mg TABLETAS
COUMADIN 2.5 mg TABLETAS**

Expediente : 41629/45384
Radicado : 2016175811/2016175812
Fecha : 07/12/2016
Interesado : Merck S.A.

Composición:

Cada Tableta contiene 5mg de warfarina Sódica Cristalina

Cada Tableta contiene 2.5mg de warfarina Sódica Cristalina

Forma Farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

Coumadin está indicado como un anticoagulante para:

1. La profilaxis y el tratamiento de la trombosis venosa y su extensión, la embolia pulmonar (EP).
2. La profilaxis y el tratamiento de las complicaciones tromboembólicas asociadas con la fibrilación auricular (fa) y/o el reemplazo de válvulas cardíacas.

Contraindicaciones:

- Embarazo: Coumadin está contraindicado en mujeres que están embarazadas, excepto en embarazadas que tienen válvulas cardíacas mecánicas y alto riesgo de tromboembolia. Coumadin puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. la exposición a Coumadin durante el embarazo causa un patrón reconocido de malformaciones congénitas graves (embriopatía y fetotoxicidad por la warfarina), hemorragia fetal fatal y mayor riesgo de aborto espontáneo y mortalidad fetal. Si se usa Coumadin durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma este fármaco, se le debe advertir sobre el potencial peligro para el feto.
- Tendencias hemorrágicas o discrasias sanguíneas
- Cirugía reciente o prevista del sistema nervioso central o del ojo, o cirugía traumática que causa grandes superficies abiertas

- Tendencias hemorrágicas asociadas con:
 - Ulceración activa o hemorragia evidente del tracto gastrointestinal, genitourinario o respiratorio
 - Hemorragia del sistema nervioso central
 - Aneurismas cerebrales, disección de aorta
 - Pericarditis y derrames pericárdicos
 - Endocarditis bacteriana
- Amenaza de aborto, eclampsia y preeclampsia
- Pacientes no supervisados con afecciones asociadas con un potencial alto nivel de incumplimiento
- Punción lumbar y otros procedimientos de diagnóstico o tratamiento que podrían causar una hemorragia no controlable
- Hipersensibilidad a la warfarina o a cualquier otro componente de este producto (por ejemplo, anafilaxia)
- Anestesia regional o de bloqueo lumbar
- Hipertensión maligna

Precauciones y advertencias:

- Hemorragia:
Coumadin puede causar hemorragias graves o fatales. Las hemorragias son más probables dentro del primer mes de tratamiento. Los factores de riesgo de hemorragia incluyen anticoagulación de alta intensidad (INR >4,0), edad de 65 años o más, antecedentes de INR altamente variable, antecedentes de hemorragia gastrointestinal, hipertensión, enfermedad cerebrovascular, anemia, enfermedades malignas, traumatismos, insuficiencia renal, ciertos factores genéticos, determinados fármacos concomitantes y terapia prolongada con warfarina.

Realizar un monitoreo regular del INR en todos los pacientes tratados. Aquellos con alto riesgo de hemorragia se pueden beneficiar con un monitoreo del INR más frecuente, un cuidadoso ajuste de la dosis hasta el INR deseado y una menor duración de la terapia apropiada para el cuadro clínico. Sin embargo, el mantenimiento del INR dentro del rango terapéutico no elimina el riesgo de hemorragia.

Los fármacos concomitantes, los cambios en la dieta y otros factores afectan los niveles del INR alcanzado con el tratamiento con Coumadin. Realizar monitoreos más frecuentes del INR cuando se inician o se suspenden otros fármacos, incluidos aquellos a base de hierbas, o cuando se modifican las dosis de otros fármacos.

Instruir a los pacientes sobre las medidas de prevención para minimizar el riesgo de hemorragia y para informar sobre los signos y síntomas de hemorragia.

- Necrosis Tisular:

La necrosis y/o gangrena de la piel y otros tejidos es un riesgo poco común pero serio (<0,1%). la necrosis se puede asociar con trombosis local y generalmente aparece pocos días después del inicio del tratamiento con Coumadin. en casos severos de necrosis, se ha reportado el tratamiento por desbridamiento o amputación del tejido afectado, la extremidad, la mama o el pene.

Se requiere una cuidadosa evaluación clínica para determinar si la necrosis es causada por una enfermedad subyacente. Aunque se han intentado diversos tratamientos para la necrosis, ninguno se ha considerado uniformemente efectivo. Discontinuar el tratamiento con Coumadin si se produce necrosis. Considerar fármacos alternativos si es necesario continuar con la terapia de anticoagulación.

- Ateroémbolos sistémicos y microémbolos de colesterol:

La terapia anticoagulante con Coumadin puede aumentar la liberación de émbolos de placas ateromatosas. Los ateroémbolos sistémicos y los microémbolos de colesterol pueden presentar una variedad de signos y síntomas según el sitio de embolización. Los órganos viscerales más comúnmente involucrados son los riñones, seguidos por el páncreas, el bazo y el hígado. Algunos casos han progresado a necrosis o muerte. Un síndrome distintivo que resulta de los microémbolos en el pie se conoce como "síndrome del dedo púrpura". Descontinuar el tratamiento con Coumadin si se observa dicho fenómeno. Considerar fármacos alternativos si es necesario continuar con la terapia de anticoagulación.

- Trombocitopenia inducida por heparina

No usar Coumadin como terapia inicial en pacientes con trombocitopenia inducida por heparina (HIT) y con trombocitopenia inducida por heparina con síndrome de trombosis (HITS). Se han producido casos de isquemia, necrosis y gangrena de extremidades en pacientes con HIT y HITS cuando se discontinuó el tratamiento con heparina, y se inició o se continuó el tratamiento con warfarina. En algunos pacientes, las secuelas han incluido amputación del área involucrada y/o muerte. El tratamiento con Coumadin se puede considerar luego de normalizado el recuento de plaquetas.

- Uso en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas mecánicas

Coumadin puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Aunque Coumadin está contraindicado durante el embarazo, los potenciales beneficios de usar Coumadin pueden superar los riesgos para la mujer embarazada con válvulas cardíacas mecánicas y alto riesgo de tromboembolia. En dichas situaciones

individuales, la decisión de iniciar o continuar el tratamiento con Coumadin debe ser analizada junto con la paciente, teniendo en cuenta los riesgos y beneficios específicos relacionados con la situación médica de la paciente en particular, así como los últimos lineamientos médicos. La exposición a Coumadin durante el embarazo causa un patrón reconocido de malformaciones congénitas graves (embriopatía y fetotoxicidad por la warfarina), hemorragia fetal fatal y mayor riesgo de aborto espontáneo y mortalidad fetal. Si se usa este fármaco durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma este fármaco, se le debe advertir sobre el potencial peligro para el feto.

- Mujeres en edad fértil

La exposición a Coumadin durante el embarazo puede causar pérdida del embarazo, defectos de nacimiento o muerte fetal. Analizar la posibilidad de un embarazo con las mujeres en edad fértil que estén bajo tratamiento con Coumadin.

- Otros cuadros clínicos con mayores riesgos

En los siguientes cuadros clínicos, pueden aumentar los riesgos del tratamiento con Coumadin:

- Insuficiencia hepática moderada a severa
- Enfermedades infecciosas o alteraciones de la flora intestinal (por ejemplo, esprue, terapia con antibióticos)
- Uso de un catéter permanente
- Hipertensión severa a moderada
- deficiencia de la respuesta anticoagulante mediada por la proteína c: Coumadin reduce la síntesis de los anticoagulantes naturales, la proteína c y la proteína s. las deficiencias hereditarias o adquiridas de proteína c o su cofactor, la proteína s, se han asociado con necrosis tisular luego de la administración de warfarina. La terapia de anticoagulación concomitante con heparina durante 5 a 7 días en el inicio del tratamiento con Coumadin puede minimizar la incidencia de necrosis tisular en estos pacientes.
- Cirugía ocular: en la cirugía de cataratas, el uso de Coumadin se asoció con un significativo aumento de las complicaciones menores de las agujas afiladas y el bloqueo por anestesia local, pero no se asoció con complicaciones hemorrágicas quirúrgicas que pudieran poner en riesgo la vista. Como la interrupción o la reducción de Coumadin puede conducir a complicaciones tromboembólicas serias, la decisión de discontinuar Coumadin antes de una cirugía ocular relativamente menos invasiva y compleja, tal como una cirugía de lente, se debe basar en los riesgos de la terapia anticoagulante ponderados en función de los beneficios.
- Policitemia vera
- Vasculitis

- Diabetes mellitus
- Adminístrese con precaución en pacientes ancianos con deficiencia de vitamina k y en pacientes con hipertiroidismo.
- factores endógenos que afectan el INR

Los siguientes factores pueden ser responsables de una mayor respuesta del INR: diarrea, trastornos hepáticos, mal estado nutricional, esteatorrea o deficiencia de vitamina k.

Los siguientes factores pueden ser responsables de una menor respuesta de INR: aumento de la ingesta de vitamina k o resistencia hereditaria a la warfarina.

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de Reacciones Adversas
- Aprobación de Inserto Versión Septiembre de 2016
- Aprobación de Información Para Prescribir Versión Septiembre de 2016

Nuevas Contraindicaciones:

Coumadin está contraindicado en los siguientes casos:

- Embarazo:

Coumadin está contraindicado en mujeres que están embarazadas, excepto en embarazadas que tienen válvulas cardíacas mecánicas y alto riesgo de tromboembolia. Coumadin puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La exposición a Coumadin durante el embarazo causa un patrón reconocido de malformaciones congénitas graves (embriopatía y fetotoxicidad por la warfarina), hemorragia fetal fatal y mayor riesgo de aborto espontáneo y mortalidad fetal. Si se usa Coumadin durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma este fármaco, se le debe advertir sobre el potencial peligro para el feto.

Coumadin está contraindicado en pacientes con:

- Tendencias hemorrágicas o discrasias sanguíneas
- Cirugía reciente o prevista del sistema nervioso central o del ojo, o cirugía traumática que causa grandes superficies abiertas
- Tendencias hemorrágicas asociadas con: Ulceración activa o hemorragia evidente del tracto gastrointestinal, genitourinario o respiratorio

- Hemorragia del sistema nervioso central
- Aneurismas cerebrales, disección de aorta
- Pericarditis y derrames pericárdicos
- Endocarditis bacteriana
- Amenaza de aborto, eclampsia y preeclampsia
- Pacientes no supervisados con afecciones asociadas con un potencial alto nivel de incumplimiento
- Punción lumbar y otros procedimientos de diagnóstico o tratamiento que podrían causar una hemorragia no controlable
- Hipersensibilidad a la warfarina o a cualquier otro componente de este producto (por ejemplo, anafilaxia)
- Anestesia regional o de bloqueo lumbar
- Hipertensión maligna

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Hemorragia:

Coumadin puede causar hemorragias graves o fatales. Las hemorragias son más probables dentro del primer mes de tratamiento. Los factores de riesgo de hemorragia incluyen anticoagulación de alta intensidad (INR >4,0), edad de 65 años o más, antecedentes de INR altamente variable, antecedentes de hemorragia gastrointestinal, hipertensión, enfermedad cerebrovascular, anemia, enfermedades malignas, traumatismos, insuficiencia renal, ciertos factores genéticos, determinados fármacos concomitantes y terapia prolongada con warfarina.

Realizar un monitoreo regular del INR en todos los pacientes tratados. Aquellos con alto riesgo de hemorragia se pueden beneficiar con un monitoreo del INR más frecuente, un cuidadoso ajuste de la dosis hasta el INR deseado y una menor duración de la terapia apropiada para el cuadro clínico. Sin embargo, el mantenimiento del INR dentro del rango terapéutico no elimina el riesgo de hemorragia.

Los fármacos concomitantes, los cambios en la dieta y otros factores afectan los niveles del INR alcanzado con el tratamiento con Coumadin. Realizar monitoreos más frecuentes del INR cuando se inician o se suspenden otros fármacos, incluidos aquellos a base de hierbas, o cuando se modifican las dosis de otros fármacos.

Instruir a los pacientes sobre las medidas de prevención para minimizar el riesgo de hemorragia y para informar sobre los signos y síntomas de hemorragia

Necrosis tisular

La necrosis y/o gangrena de la piel y otros tejidos es un riesgo poco común pero serio (<0,1%). La necrosis se puede asociar con trombosis local y generalmente aparece pocos días después del inicio del tratamiento con Coumadin. En casos severos de

necrosis, se ha reportado el tratamiento por desbridamiento o amputación del tejido afectado, la extremidad, la mama o el pene.

Se requiere una cuidadosa evaluación clínica para determinar si la necrosis es causada por una enfermedad subyacente. Aunque se han intentado diversos tratamientos para la necrosis, ninguno se ha considerado uniformemente efectivo. Discontinuar el tratamiento con Coumadin si se produce necrosis. Considerar fármacos alternativos si es necesario continuar con la terapia de anticoagulación.

Calcifilaxis:

Se han reportado casos fatales y serios de calcifilaxis o arteriopatía urémica cálcica en pacientes con y sin enfermedad renal en estado terminal. Cuando se diagnostica calcifilaxis en estos pacientes, discontinuar Coumadin y tratar la calcifilaxis de manera apropiada. Considerar una terapia anticoagulante alternativa.

Ateroémbolos sistémicos y microémbolos de colesterol:

La terapia anticoagulante con Coumadin puede aumentar la liberación de émbolos de placas ateromatosas. Los ateroémbolos sistémicos y los microémbolos de colesterol pueden presentar una variedad de signos y síntomas según el sitio de embolización. Los órganos viscerales más comúnmente involucrados son los riñones, seguidos por el páncreas, el bazo y el hígado. Algunos casos han progresado a necrosis o muerte. Un síndrome distintivo que resulta de los microémbolos en el pie se conoce como “síndrome del dedo púrpura”. Descontinuar el tratamiento con Coumadin si se observa dicho fenómeno. Considerar fármacos alternativos si es necesario continuar con la terapia de anticoagulación.

Isquemia, necrosis y gangrena de extremidades en pacientes con HIT y HITTS:

No usar Coumadin como terapia inicial en pacientes con trombocitopenia inducida por heparina (HIT) y con trombocitopenia inducida por heparina con síndrome de trombosis (HITTS). Se han producido casos de isquemia, necrosis y gangrena de extremidades en pacientes con HIT y HITTS cuando se discontinuó el tratamiento con heparina, y se inició o se continuó el tratamiento con warfarina. En algunos pacientes, las secuelas han incluido amputación del área involucrada y/o muerte. El tratamiento con Coumadin se puede considerar luego de normalizado el recuento de plaquetas.

Uso en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas mecánicas.

Coumadin puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Aunque Coumadin está contraindicado durante el embarazo, los potenciales beneficios de usar Coumadin pueden superar los riesgos para la mujer embarazada con válvulas cardíacas mecánicas y alto riesgo de tromboembolia. En dichas situaciones individuales, la decisión de iniciar o continuar el tratamiento con Coumadin debe ser analizada junto con la paciente, teniendo en cuenta los riesgos y beneficios específicos

relacionados con la situación médica de la paciente en particular, así como los últimos lineamientos médicos. La exposición a Coumadin durante el embarazo causa un patrón reconocido de malformaciones congénitas graves (embriopatía y fetotoxicidad por la warfarina), hemorragia fetal fatal y mayor riesgo de aborto espontáneo y mortalidad fetal. Si se usa este fármaco durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma este fármaco, se le debe advertir sobre el potencial peligro para el feto.

Otros cuadros clínicos con mayores riesgos:

En los siguientes cuadros clínicos, pueden aumentar los riesgos del tratamiento con Coumadin:

- Insuficiencia hepática moderada a severa
- Enfermedades infecciosas o alteraciones de la flora intestinal (por ejemplo, esprue, terapia con antibióticos)
- Uso de un catéter permanente
- Hipertensión severa a moderada

Deficiencia de la respuesta anticoagulante mediada por la proteína C: Coumadin reduce la síntesis de los anticoagulantes naturales, la proteína C y la proteína S. Las deficiencias hereditarias o adquiridas de proteína C o su cofactor, la proteína S, se han asociado con necrosis tisular luego de la administración de warfarina. La terapia de anticoagulación concomitante con heparina durante 5 a 7 días en el inicio del tratamiento con Coumadin puede minimizar la incidencia de necrosis tisular en estos pacientes.

Cirugía ocular: En la cirugía de cataratas, el uso de Coumadin se asoció con un significativo aumento de las complicaciones menores de las agujas afiladas y el bloqueo por anestesia local, pero no se asoció con complicaciones hemorrágicas quirúrgicas que pudieran poner en riesgo la vista. Como la interrupción o la reducción de Coumadin puede conducir a complicaciones tromboembólicas serias, la decisión de discontinuar Coumadin antes de una cirugía ocular relativamente menos invasiva y compleja, tal como una cirugía de lente, se debe basar en los riesgos de la terapia anticoagulante ponderados en función de los beneficios.

- Policitemia vera
- Vasculitis
- Diabetes mellitus
- Adminístrese con precaución en pacientes ancianos con deficiencia de vitamina K y en pacientes con hipertiroidismo.

Factores endógenos que afectan el INR

Los siguientes factores pueden ser responsables de una mayor respuesta del INR: diarrea, trastornos hepáticos, mal estado nutricional, esteatorrea o deficiencia de vitamina K.

Los siguientes factores pueden ser responsables de una menor respuesta de INR: aumento de la ingesta de vitamina K o resistencia hereditaria a la warfarina.

Nuevas Reacciones Adversas:

Las siguientes reacciones adversas serias a Coumadin se analizan en mayor detalle en otras secciones del prospecto:

- Hemorragia
- Necrosis de piel y otros tejidos
- Calcifilaxis
- Ateroémbolos sistémicos y microémbolos de colesterol
- Otras reacciones adversas a Coumadin incluyen:
 - Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones de hipersensibilidad/alérgicas (que incluyen urticaria y reacciones anafilácticas)
 - Trastornos vasculares: Vasculitis
 - Trastornos hepatobiliares: Hepatitis, aumento de las enzimas hepáticas. La administración concomitante de Coumadin y ticlopidina se ha asociado con hepatitis colestática.
 - Trastornos gastrointestinales: Náuseas, vómitos, diarrea, alteración del gusto, dolor abdominal, flatulencia, hinchazón
 - Trastornos dérmicos: Erupción cutánea, dermatitis (incluidas erupciones ampollosas), prurito, alopecia
 - Trastornos respiratorios: Calcificación de tráquea o traqueobronquial
 - Trastornos generales: Escalofríos

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado se debe ajustar al concepto emitido mediante Acta No. 28 de 2016, numeral 3.6.3.

3.4.8. YASMINIQ®

Expediente : 19968665
 Radicado : 2016176390
 Fecha : 09/12/2016
 Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada tableta cubierta con película contiene 3mg de Drospirenona y 0.020mg de Etinilestradiol

Forma Farmacéutica: Tableta cubierta

Indicaciones: Anticonceptivo oral. Tratamiento del síndrome disfórico premenstrual. Tratamiento del acné vulgar moderado.

Contraindicaciones: Trombosis (venosa o arterial) actual, antecedentes de las mismas situaciones que se asocien con riesgo de ésta. Diabetes mellitus con compromiso vascular. Enfermedad hepática severa. Neoplasias conocidas o sospechadas de los órganos genitales o de las mamas, si son influidas por los esteroides sexuales. Hemorragia vaginal sin diagnosticar. Embarazo conocido o sospecha del mismo. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.

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

- Modificación de contraindicaciones
- Aprobación de la Información Para Prescribir Versión 18 del 09 de Agosto de 2016

Nuevas Contraindicaciones:

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) no se deben usar en presencia de cualquiera de las condiciones expuestas a continuación. Si cualquiera de estas condiciones apareciera por primera vez durante el uso de AOC, se debe suspender inmediatamente el producto.

- Presencia o antecedente de eventos tromboticos/tromboembólicos venosos o arteriales (por ejemplo trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infarto de miocardio) o de un accidente cerebrovascular.
- Presencia o antecedente de pródromos de una trombosis (por ejemplo evento isquémico transitorio, angina de pecho).
- Un alto riesgo de trombosis arterial o venosa
- Antecedente de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Diabetes mellitus con síntomas vasculares.
- Enfermedad hepática severa, siempre que los valores de la función hepática no se hayan normalizado.
- Uso de medicamentos antivirales que actúan de forma directa (DAA, por sus siglas en inglés) que contienen ombitasvir, paritaprevir, o dasabuvir, y combinaciones de los mismos

- Insuficiencia renal severa o falla renal aguda.
- Presencia o antecedente de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Tumor maligno conocido o sospechado, influenciado por esteroides sexuales (por ejemplo, de los órganos genitales o las mamas).
- Sangrado vaginal no diagnosticado.
- Embarazo conocido o sospechado.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de contraindicaciones**
- **Aprobación de la Información Para Prescribir Versión 18 del 09 de Agosto de 2016**

Nuevas Contraindicaciones:

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) no se deben usar en presencia de cualquiera de las condiciones expuestas a continuación. Si cualquiera de estas condiciones apareciera por primera vez durante el uso de AOC, se debe suspender inmediatamente el producto.

- Presencia o antecedente de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales (por ejemplo trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infarto de miocardio) o de un accidente cerebrovascular.
- Presencia o antecedente de pródromos de una trombosis (por ejemplo evento isquémico transitorio, angina de pecho).
- Un alto riesgo de trombosis arterial o venosa
- Antecedente de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Diabetes mellitus con síntomas vasculares.
- Enfermedad hepática severa, siempre que los valores de la función hepática no se hayan normalizado.
- Uso de medicamentos antivirales que actúan de forma directa (DAA, por sus siglas en inglés) que contienen ombitasvir, paritaprevir, o dasabuvir, y combinaciones de los mismos
- Insuficiencia renal severa o falla renal aguda.
- Presencia o antecedente de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Tumor maligno conocido o sospechado, influenciado por esteroides sexuales (por ejemplo, de los órganos genitales o las mamas).
- Sangrado vaginal no diagnosticado.
- Embarazo conocido o sospechado.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes

3.4.9. ZOMETA® 4mg/100mL SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN/PERFUSIÓN

Expediente : 20039762
Radicado : 2016173711
Fecha : 02/12/2016
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada vial por 100mL contiene 4mg de Acido Zoledronico

Forma Farmacéutica: Solución Para Infusión/Perfusión

Indicaciones: Tratamiento de la hipercalcemia maligna (HCM), definida como una concentración de calcio sérico corregida en función de la albúmina (CCA) $>12,0$ mg/dl [$3,0$ mmol/l]. Prevención de complicaciones óseas (fracturas patológicas, compresión medular, radioterapia o cirugía óseas, o hipercalcemia tumoral) en pacientes con neoplasias malignas avanzadas que afectan al hueso.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al ácido zoledrónico, a otros bisfosfonatos o a cualquiera de los excipientes de zometa. Mujeres embarazadas o que estén amamantando.

Precauciones y advertencias:

Generales: antes de administrar zometa debe comprobarse que todos los pacientes (incluidos los que padecen disfunción renal leve a moderada), estén suficientemente hidratados. Debe evitarse la hidratación excesiva en los pacientes con riesgo de insuficiencia cardiaca. Después de iniciar el tratamiento con zometa deben vigilarse de cerca la creatinina sérica y los parámetros metabólicos relacionados con la hipercalcemia (concentraciones séricas de calcio corregidas en función de la albúmina, así como de fosfato y magnesio). si se observa hipocalcemia, hipofosfatemia o hipomagnesemia, podría ser necesario administrar suplementos durante un periodo breve. Los pacientes con hipercalcemia no tratada presentan generalmente un cierto grado de disfunción renal, por lo que debe considerarse una supervisión cuidadosa de la función renal. Dado que zometa contiene el mismo principio activo que aclasta® (ácido zoledrónico), los pacientes tratados con zometa no deben recibir aclasta® en forma concomitante. Tampoco debe administrarse zometa junto con otros bisfosfonatos, ya que no se conocen los efectos conjuntos de estos fármacos. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de zometa en pacientes pediátricos. Aunque no se ha observado en ensayos clínicos con zometa, se han notificado casos de broncoconstricción en pacientes asmáticos alérgicos al ácido acetilsalicílico que estaban recibiendo bisfosfonatos. Disfunción renal disfunción hepática osteonecrosis de la mandíbula fracturas atípicas del fémur dolor osteomuscular

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

- Modificación de Reacciones Adversas
- Aprobación de Inserto o Prospecto Internacional IPL Ref. No. NA, con fecha de distribución 7 de octubre de 2016. Y Declaración Sucinta Ref. No. Ref. No. NA, con fecha de distribución 7 de octubre de 2016

Nuevas Reacciones Adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Las reacciones adversas más graves en los pacientes tratados con Zometa en las indicaciones aprobadas son: reacciones anafilácticas, eventos adversos oculares, osteonecrosis de la mandíbula, fracturas femorales atípicas, fibrilación auricular, disfunción renal, reacciones de fase aguda e hipocalcemia. Las frecuencias de tales reacciones se indican en la Tabla 3 o en la categoría «desconocida» en el apartado de reacciones adversas procedentes de «notificaciones espontáneas y casos publicados».

Las frecuencias de las reacciones adversas observadas con Zometa 4 mg se basan principalmente en datos procedentes de tratamientos crónicos. Las reacciones adversas a Zometa son generalmente leves y transitorias, y semejantes a las comunicadas con otros bisfosfonatos; es de prever que se produzcan en aproximadamente una tercera parte de los pacientes que reciben el medicamento.

En los tres días siguientes a la administración de Zometa se ha registrado con frecuencia una reacción de fase aguda con síntomas que incluyen pirexia, cansancio, dolor óseo, escalofríos, síndrome pseudogripal o artritis con la consiguiente hinchazón articular; estos síntomas suelen resolverse en unos días. Se han registrado con frecuencia casos de artralgia y mialgia.

Es muy frecuente que la reducción de la excreción renal de calcio se acompañe de un descenso de las concentraciones séricas de fosfato, que es asintomático y no requiere tratamiento. El calcio sérico a menudo desciende hasta niveles de hipocalcemia asintomática.

Se han descrito con frecuencia reacciones gastrointestinales, como náuseas y vómitos, tras la infusión intravenosa de Zometa. Se han observado casos inusuales de reacciones locales en el lugar de la infusión, como eritema, tumefacción o dolor.

Se ha descrito con frecuencia anorexia en pacientes tratados con 4 mg de Zometa.

Se han observado casos poco frecuentes de exantema o prurito.

Al igual que sucede con otros bisfosfonatos, se han descrito con frecuencia casos de conjuntivitis.

Un análisis conjunto de los estudios comparativos con placebo reveló casos frecuentes de anemia severa (hemoglobina < 8,0 g/dl) en los pacientes tratados con Zometa.

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos (Tabla 3) se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las reacciones se especifican por orden de gravedad decreciente. Además, la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa se basa en la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$, < 1/10); poco frecuente ($\geq 1/1000$, < 1/100); rara ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1000); muy rara (< 1/10 000).

Tabla 3: Reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos

	Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Frecuente:	Anemia
Infrecuente:	Trombocitopenia, leucopenia
Raro:	Pancitopenia
	Trastornos del sistema inmunitario
Infrecuente:	Reacción de hipersensibilidad
Raro:	Angioedema
	Trastornos del sistema nervioso
Frecuente:	Cefalea, parestesia
Infrecuente:	Mareos, disgeusia, hipoestesia, hiperestesia, temblores
Muy raro:	Convulsiones, hipoestesia y tetania (secundaria a hipocalcemia)
	Trastornos psiquiátricos
Frecuente:	Trastorno del sueño
Infrecuente:	Ansiedad
Raro:	Estado de confusión
	Trastornos oculares
Frecuente:	Conjuntivitis
Infrecuente:	Visión borrosa
Raro:	Uveítis
	Trastornos gastrointestinales
Frecuente:	Náuseas, vómitos, falta de apetito, estreñimiento
Infrecuente:	Diarrea, dolor abdominal, dispepsia, estomatitis, sequedad bucal
	Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino
Infrecuente:	Disnea, tos
Raro:	Neumopatía intersticial
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Frecuente:	Hiperhidrosis
Infrecuente:	Prurito, exantema (incluido exantema eritematoso y macular)
	Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo
Frecuente:	Osteodinia*, mialgia*, artralgia*, dolor generalizado, rigidez articular
Infrecuente:	Osteonecrosis de la mandíbula, espasmos musculares*
	Trastornos cardíacos
Raro:	Bradicardia, arritmia cardíaca (secundaria a hipocalcemia)
	Trastornos vasculares
Frecuente:	Hipertensión

Infrecuente:	Hipotensión
	Trastornos renales y urinarios
Frecuente:	Disfunción renal
Infrecuente:	Insuficiencia renal aguda, hematuria, proteinuria
Raro:	Síndrome de Fanconi adquirido
	Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración
Frecuente:	Reacción de fase aguda, fiebre (pirexia), síndrome pseudogripal (incluidos cansancio, escalofríos, malestar general y crisis vasomotoras), edema periférico, astenia
Infrecuente:	Reacciones en el lugar de la administración (como dolor, irritación, inflamación, induración, eritema), dolor torácico, aumento de peso
Raro:	Artritis e hinchazón articular como síntoma de una reacción de fase aguda
	Pruebas complementarias
Muy frecuente:	Hipofosfatemia
Frecuente:	Aumentos de la creatininemia y la uremia, hipocalcemia
Infrecuente:	Hipomagnesemia, hipopotasemia
Raro:	Hiperpotasemia, hipernatremia

Reacciones Adversas a partir de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Las reacciones adversas que se indican a continuación provienen de notificaciones espontáneas y de casos publicados en la literatura médica desde la comercialización de Zometa. Como dichas reacciones las comunica espontáneamente una población de tamaño incierto y están sujetas a factores de confusión, no es posible estimar con certeza su frecuencia (por eso se considera desconocida). Las reacciones adversas se han enumerado según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA y, dentro de cada clase, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 4 Reacciones adversas a partir de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Trastornos del sistema inmunitario
Reacción o choque anafiláctico
Trastornos del sistema nervioso
Somnolencia
Trastornos oculares
Epiescleritis, escleritis e inflamación orbitaria
Trastornos cardíacos
Fibrilación auricular
Trastornos vasculares
Hipotensión que provoca síncope o colapso circulatorio, principalmente en pacientes con factores de riesgo subyacentes
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino
Broncoespasmo
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Urticaria
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo
Dolor óseo, articular o muscular intenso y ocasionalmente incapacitante, fracturas atípicas subtrocanterías y diafisarias del fémur (reacción adversa de la clase de los bisfosfonatos, como Zometa).

Descripción de reacciones adversas específicas

Disfunción renal

Zometa se ha asociado a notificaciones de disfunción renal. En un análisis conjunto de los datos de seguridad procedentes de los ensayos clínicos que se realizaron para el registro de Zometa como tratamiento preventivo de las complicaciones óseas en pacientes con neoplasias malignas avanzadas que afectan al hueso, la frecuencia de eventos adversos relacionados con disfunción renal presuntamente relacionados con Zometa (reacciones adversas) fue la siguiente: mieloma múltiple (3,2%), cáncer de próstata (3,1%), cáncer de mama (4,3%), tumores del pulmón y otros tumores sólidos (3,2%). Los factores que pueden acrecentar el deterioro de la función renal son la deshidratación, la disfunción renal preexistente, los ciclos múltiples de Zometa u otros bisfosfonatos, así como el consumo de medicamentos nefrotóxicos o la administración de infusiones más rápidas de lo que actualmente se recomienda. Se han descrito casos de deterioro de la función renal y de progresión a insuficiencia renal y diálisis tras la administración de la dosis inicial o de una sola dosis de Zometa

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis (principalmente de la mandíbula), pero también en otras localizaciones anatómicas, por ejemplo la cadera, el fémur y el conducto auditivo externo, sobre todo en pacientes con cáncer tratados con bisfosfonatos, como Zometa. Muchos pacientes con osteonecrosis de la mandíbula presentaban signos de infección local, incluso osteomielitis, y la mayoría de las notificaciones se refieren a pacientes con cáncer que habían sido objeto de extracciones dentales o de otras intervenciones quirúrgicas dentales. La osteonecrosis

mandibular comporta múltiples factores de riesgo bien documentados, entre ellos, el diagnóstico de cáncer, los tratamientos simultáneos (p. ej., quimioterapia, medicamentos antiangiogénicos, radioterapia, corticoesteroides) y cuadros comórbidos (p. ej., anemia, coagulopatías, infección, enfermedad bucal preexistente). Aunque no se ha confirmado la causalidad, conviene evitar las intervenciones quirúrgicas odontológicas, pues la recuperación puede ser lenta

Los datos sugieren una mayor frecuencia de osteonecrosis de la mandíbula en ciertos tipos tumorales (cáncer de mama avanzado, mieloma múltiple).

Reacción de fase aguda

Esta reacción adversa consiste en una constelación de síntomas que incluye fiebre (pirexia), cansancio, dolor óseo, escalofríos, síndrome pseudogripal y artritis con la consiguiente hinchazón articular. Sobreviene en los 3 días siguientes a la infusión de Zometa y para referirse a ella también se usan expresiones como «síntomas pseudogripales» o «síntomas posteriores a la administración»; estos síntomas suelen resolverse en unos pocos días.

Fibrilación auricular

En un ensayo aleatorizado, con doble enmascaramiento y de 3 años de duración en el que se evaluó la eficacia y la seguridad del ácido zoledrónico (5 mg) administrado una vez al año en comparación con el placebo en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica (OPM), la incidencia global de fibrilación auricular fue del 2,5% (96 de 3862) y del 1,9% (75 de 3852) en los pacientes que recibieron 5 mg de ácido zoledrónico o el placebo, respectivamente. El porcentaje de eventos adversos graves de fibrilación auricular fue del 1,3% (51 de 3862) y del 0,6% (22 de 3852) en los pacientes que recibieron 5 mg de ácido zoledrónico o el placebo, respectivamente. El desequilibrio apreciado en este ensayo no se ha observado en otros ensayos con ácido zoledrónico, como los que se efectuaron con Zometa (ácido zoledrónico) administrado en dosis de 4 mg cada 3 o 4 semanas a enfermos de cáncer. Se desconoce el mecanismo subyacente de la mayor incidencia de fibrilación auricular observada solamente en este ensayo clínico.

Embarazo, lactancia y mujeres y varones con capacidad de procrear

Embarazo

Resumen de los riesgos

Zometa no debe utilizarse durante el embarazo. Existe la posibilidad de daño fetal (p. ej., anomalías en el esqueleto o de otro tipo) si una mujer queda embarazada durante el tratamiento con bisfosfonatos. No se ha determinado el impacto de variables tales como el tiempo transcurrido entre la culminación del tratamiento con bisfosfonatos y la concepción, el bisfosfonato utilizado en cada caso y la vía de administración sobre el mencionado riesgo. Los estudios en ratas han revelado efectos tóxicos sobre la función reproductora. Se desconoce el riesgo para el ser humano.

Datos

Datos en humanos

No se han hecho estudios comparativos adecuados de Zometa en gestantes.

Datos en animales

Se realizaron estudios de teratogenia en dos especies, ambos supusieron la administración subcutánea de ácido zoledrónico. En ratas, se observó teratogenia en dosis $\geq 0,2$ mg/kg/d (2,4 veces mayor que la exposición máxima prevista para el ser humano basada en la comparación de la AUC) y se manifestó por malformaciones externas, viscerales y óseas. Se apreció distocia con la menor dosis probada en ratas (0,01 mg/kg).

No se observaron efectos teratógenos ni embriofetales en el conejo, pero sí una marcada toxicidad materna con 0,1 mg/kg/día. Los efectos maternos adversos se acompañaban de hipocalcemia inducida por el fármaco, que puede haber sido la causa de tales efectos.

Lactancia

Resumen de los riesgos

No se sabe si el ácido zoledrónico pasa a la leche materna. Las madres que amamantan no deben utilizar Zometa.

Mujeres y varones con capacidad de procrear

Se debe advertir a las mujeres con capacidad para quedarse embarazadas del posible riesgo para el feto y de la necesidad de evitar el embarazo durante el tratamiento con Zometa.

Infecundidad

La fecundidad disminuyó en las ratas que recibieron dosis de 0,1 mg/kg/día de ácido zoledrónico por vía subcutánea. No se dispone de datos en seres humanos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe retirar del prospecto internacional la siguiente información: “(sin la indicación de prevención de fracturas y pérdida de masa ósea en mujeres posmenopáusicas con CMI tratadas con IA, sin la indicación de tratamiento adyuvante del CMI con positividad de receptores hormonales en mujeres premenopáusicas asociado a una hormonoterapia con un agonista de la gonadoliberina y sin la indicación de tratamiento de la OI severa en pacientes pediátricos)”, ya que no lo considera pertinente.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe retirar de advertencias la información relacionada con la indicación no aprobada osteogénesis imperfecta.

3.4.10 NORVIR® TABLETAS

Expediente : 20019985
 Radicado : 2016175609
 Fecha : 07/12/2016
 Interesado : AbbVie SAS

Composición: Cada tableta cubierta con película contiene 100 mg de Ritonavir

Forma Farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Para el tratamiento de pacientes con infección por VIH cuando la terapia está justificada y basada en la evidencia clínica y/o inmunológica de progresión de la enfermedad.

Contraindicaciones:

Ritonavir está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al ritonavir o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

Cuando se coadministra ritonavir con otros inhibidores de la proteasa, consultar la información de prescripción completa para ese inhibidor de la proteasa incluyendo las contraindicaciones.

Los estudios in vitro han demostrado que ritonavir es un potente inhibidor de muchas biotransformaciones mediadas por el citocromo p450. Basados principalmente en una revisión de la literatura, se espera que ritonavir produzca grandes aumentos en las concentraciones en plasma de los fármacos metabolizadas por el citocromo p450. la coadministración de ritonavir está contraindicada con los fármacos listados en la tabla 1.

Tabla 1
Fármacos que están contraindicadas con ritonavir.

Clase de fármaco	Fármacos dentro de la clase que está contraindicada con el Ritonavir	Comentarios clínicos
Antagonista del adrenorreceptor alfa 1	Alfuzosina clorhidrato	Potencial para producir hipotensión
Antiarrítmicos	Amiodarona, bepridil, dronedarona, flecainida, propafenona, quinidina,	Potencial para producir arritmias cardiacas

	encainida	
Antimicrobiano	Ácido fusídico	Potencial de aumento de eventos adversos asociados al ácido fusídico, como la hepatitis o la supresión de la médula ósea.
Antifúngicos	Voriconazol	Reducciones significativas en las concentraciones en plasma del voriconazol pueden llevar a pérdida de la respuesta antifúngica
Antigotosos	Colchicina	Potencial de reacciones serias o amenazantes de la vida en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática.
Antihistaminas	Astemizol, terfenadina	El aumento en las concentraciones en plasma del astemizol y terfenadina incrementan el riesgo de arritmias serias de estos agentes
Antipsicóticos	Blonanserin	Puede resultar en un incremento potencial en la frecuencia o en la intensidad de toxicidades neurológicas conocidas u otras toxicidades asociadas con el blonanserin
Derivados del ergot	Dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Los reportes postmercado de toxicidad aguda del ergot, caracterizada por vaso-espasmo e isquemia del tejido, se ha asociado con la coadministración de ritonavir y la ergonovina, ergotamina, dihidro-ergotamina o metil-ergonovina
Agente para la motilidad gastrointestinal	Cisaprida	Potencial para arritmias cardíacas
Productos herbales	Hierba de San Juan (Hypericum perforatum)	La coadministración puede llevar a una disminución de los niveles de ritonavir y a una pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia al ritonavir o a la clase de inhibidores de la proteasa
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Lovastatina, simvastatina	Potencial para miopatía incluyendo la rabdomiólisis
Agonista del beta-adrenoceptor de acción prolongada	Salmeterol	Puede resultar en un potencial riesgo incrementado de eventos adversos cardiovasculares, asociados con el salmeterol
Neurolépticos	Pimozida	Potencial para arritmias cardíacas
Inhibidor de la PDE-5	Sildenafil* (Revatio®) solo cuando se usa para el tratamiento de la hipertensión	Potencial incrementado por eventos adversos asociados con el sildenafil (que incluyen hipotensión y síncope)

	arterial pulmonar (PAH, por sus siglas en inglés)	
Sedantes/ hipnóticos	Midazolam, triazolam	Es probable que ritonavir produzca grandes aumentos en estos sedantes e hipnóticos altamente metabolizados, resultando en un potencial de una prolongada o incrementada sedación o depresión respiratoria.

Advertencias y precauciones:

Cuando se coadministra ritonavir con otros inhibidores de la proteasa, consultar la información de prescripción completa del inhibidor de la proteasa incluyendo las advertencias y precauciones.

Reacciones Alérgicas

Se han reportado reacciones alérgicas, incluyendo urticaria, erupciones de la piel, broncoespasmo y angioedema. se han reportado también raros casos de anafilaxis y del síndrome de stevens-johnson.

Reacciones Hepáticas

ritonavir se metaboliza y se elimina principalmente por el hígado. Por consiguiente, debe tenerse precaución al ser administrado este fármaco a pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa. Han ocurrido elevaciones de la transaminasa hepática que exceden 5 veces el límite superior normal, hepatitis clínica e ictericia en pacientes que reciben ritonavir, solo o en combinación con otros agentes antirretrovirales. Puede existir un riesgo incrementado de elevaciones de la transaminasa en pacientes con hepatitis b o c subyacente. por consiguiente, debe ejercerse precaución al administrar ritonavir a pacientes con enfermedades hepáticas preexistentes, anomalías de las enzimas hepáticas o con hepatitis.

Existen reportes post-mercadeo de disfunción hepática, incluyendo algunas fatalidades. Estas han ocurrido generalmente en pacientes que toman simultáneamente múltiples medicaciones y/o pacientes con sida avanzado. no se ha establecido una relación causal definitiva.

Pancreatitis

Se ha observado pancreatitis en pacientes que reciben terapia con ritonavir, incluyendo aquellos que han desarrollado hipertrigliceridemia. Se han observado en algunos casos fatalidades. Los pacientes con la enfermedad de VIH avanzada pueden estar en riesgo incrementado de triglicéridos elevados y pancreatitis.

Debe considerarse la pancreatitis si se observan síntomas clínicos (náuseas, vómito, dolor abdominal) o anomalías en los valores de laboratorio (tales como valores incrementados de lipasa o amilasa en suero), sugestivos de pancreatitis. los pacientes

que exhiben estos signos o síntomas se deben evaluar y debe discontinuarse la terapia con ritonavir si se hace un diagnóstico de pancreatitis.

Diabetes mellitus/hiperglucemia

Durante la vigilancia post-mercadeo se ha reportado la aparición de novo de diabetes mellitus, exacerbación de la diabetes mellitus preexistente e hiperglucemia, en pacientes infectados con VIH que reciben terapia inhibidora de la proteasa. Algunos pacientes requirieron iniciación de la terapia con insulina o ajustes de la dosis de insulina y de otros agentes hipoglucémicos orales para el tratamiento de estos eventos. En algunos casos ha ocurrido cetoacidosis diabética. En estos pacientes que discontinuaron la terapia inhibidora de la proteasa, persistió la hiperglucemia en algunos casos. Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente durante la práctica clínica, no pueden hacerse estimados de la frecuencia y tampoco se ha establecido una relación causal entre la terapia inhibidora de la proteasa y estos eventos. Se debe considerar la monitorización de los niveles de glucosa en sangre.

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Inserto e Información Para Prescribir Versión CCDS 02340916, Septiembre de 2016

Nuevas Contraindicaciones:

Ritonavir está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al ritonavir o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

Cuando se coadministra ritonavir con otros inhibidores de la proteasa, consultar la información de prescripción completa para ese inhibidor de la proteasa incluyendo las contraindicaciones.

Los estudios in vitro han demostrado que ritonavir es un potente inhibidor de muchas biotransformaciones mediadas por el citocromo P450. Basados principalmente en una revisión de la literatura, se espera que ritonavir produzca grandes aumentos en las concentraciones en plasma de los fármacos metabolizadas por el citocromo P450. La coadministración de ritonavir está contraindicada con los fármacos listados en la Tabla 1.

Tabla 1

Fármacos que están contraindicadas con ritonavir.

Clase de fármaco	Fármacos dentro de la clase que está contraindicada con el Ritonavir	Comentarios clínicos
Antagonista del adrenorreceptor alfa 1	Alfuzosina clorhidrato	Potencial para producir hipotensión
Antianginoso	Ranolazina	Potencial de reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales
Antiarrítmicos	Amiodarona, bepridil, dronedarona, flecainida, propafenona, quinidina, encainida	Potencial para producir arritmias cardíacas
Antimicrobiano	Ácido fusídico	Potencial de aumento de eventos adversos asociados al ácido fusídico, como la hepatitis o la supresión de la médula ósea.
Antifúngicos	Voriconazol	Reducciones significativas en las concentraciones en plasma del voriconazol pueden llevar a pérdida de la respuesta antifúngica
Antigotosos	Colchicina	Potencial de reacciones serias o amenazantes de la vida en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática.
Antihistaminas	Astemizol, terfenadina	El aumento en las concentraciones en plasma del astemizol y terfenadina incrementan el riesgo de arritmias serias de estos agentes
Antipsicóticos	Blonanserin Lurasidona Pimozida	Puede resultar en un incremento potencial en la frecuencia o en la intensidad de toxicidades neurológicas conocidas u otras toxicidades asociadas con el blonanserin Potencial para reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales. Potencial para arritmias cardíacas
Derivados del ergot	Dihidroergotamina, ergonovina,	Los reportes postmercado de toxicidad

	ergotamina, metilergonovina	aguda del ergot, caracterizada por vaso-espasmo e isquemia del tejido, se ha asociado con la coadministración de ritonavir y la ergonovina, ergotamina, dihidro-ergotamina o metil-ergonovina
Agente para la motilidad gastrointestinal	Cisaprida	Potencial para arritmias cardíacas
Productos herbales	Hierba de San Juan (Hypericum perforatum)	La coadministración puede llevar a una disminución de los niveles de ritonavir y a una pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia al ritonavir o a la clase de inhibidores de la proteasa
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Lovastatina, simvastatina	Potencial para miopatía incluyendo la rabdomiólisis
Agonista del beta-adrenoceptor de acción prolongada	Salmeterol	Puede resultar en un potencial riesgo incrementado de eventos adversos cardiovasculares, asociados con el salmeterol
Inhibidor de la PDE-5	Sildenafil* (Revatio®) solo cuando se usa para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH, por sus siglas en inglés)	Potencial incrementado por eventos adversos asociados con el sildenafil (que incluyen hipotensión y síncope)
Sedantes/ hipnóticos	Midazolam, triazolam	Es probable que ritonavir produzca grandes aumentos en estos sedantes e hipnóticos altamente metabolizados, resultando en un potencial de una prolongada o incrementada sedación o depresión respiratoria.

Nuevas advertencias y precauciones:

Cuando se coadministra ritonavir con otros inhibidores de la proteasa, consultar la información de prescripción completa del inhibidor de la proteasa incluyendo las Advertencias y Precauciones.

Reacciones Alérgicas

Se han reportado reacciones alérgicas, incluyendo urticaria, erupciones de la piel, broncoespasmo y angioedema. Se han reportado también raros casos de anafilaxis y del síndrome de Stevens-Johnson.

Reacciones Hepáticas

Ritonavir se metaboliza y se elimina principalmente por el hígado. Por consiguiente, debe tenerse precaución al ser administrado este fármaco a pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa.

Han ocurrido elevaciones de la transaminasa hepática que exceden 5 veces el límite superior normal, hepatitis clínica e ictericia en pacientes que reciben ritonavir, solo o en combinación con otros agentes antirretrovirales (ver la Tabla 3). Puede existir un riesgo incrementado de elevaciones de la transaminasa en pacientes con hepatitis B o C subyacente. Por consiguiente, debe ejercerse precaución al administrar ritonavir a pacientes con enfermedades hepáticas preexistentes, anormalidades de las enzimas hepáticas o con hepatitis.

Existen reportes post-mercadeo de disfunción hepática, incluyendo algunas fatalidades. Estas han ocurrido generalmente en pacientes que toman simultáneamente múltiples medicaciones y/o pacientes con SIDA avanzado. No se ha establecido una relación causal definitiva.

Pancreatitis

Se ha observado pancreatitis en pacientes que reciben terapia con ritonavir, incluyendo aquellos que han desarrollado hipertrigliceridemia. Se han observado en algunos casos fatalidades. Los pacientes con la enfermedad de VIH avanzada pueden estar en riesgo incrementado de triglicéridos elevados y pancreatitis.

Debe considerarse la pancreatitis si se observan síntomas clínicos (náuseas, vómito, dolor abdominal) o anormalidades en los valores de laboratorio (tales como valores incrementados de lipasa o amilasa en suero), sugestivos de pancreatitis. Los pacientes que exhiben estos signos o síntomas se deben evaluar y debe discontinuarse la terapia con ritonavir si se hace un diagnóstico de pancreatitis.

Diabetes mellitus/hiperglucemia

Durante la vigilancia post-mercadeo se ha reportado la aparición de novo de diabetes mellitus, exacerbación de la diabetes mellitus preexistente e hiperglucemia, en pacientes infectados con VIH que reciben terapia inhibidora de la proteasa. Algunos pacientes requirieron iniciación de la terapia con insulina o ajustes de la dosis de insulina y de otros agentes hipoglucémicos orales para el tratamiento de estos eventos. En algunos casos ha ocurrido cetoacidosis diabética. En estos pacientes que discontinuaron la terapia inhibidora de la proteasa, persistió la hiperglucemia en algunos casos. Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente durante la práctica clínica, no pueden hacerse estimados de la frecuencia y tampoco se ha establecido una relación causal entre la terapia inhibidora de la proteasa y estos eventos. Se debe considerar la monitorización de los niveles de glucosa en sangre.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Inserto e Información Para Prescribir Versión CCDS 02340916, Septiembre de 2016

Nuevas Contraindicaciones:

Ritonavir está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al ritonavir o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

Cuando se coadministra ritonavir con otros inhibidores de la proteasa, consultar la información de prescripción completa para ese inhibidor de la proteasa incluyendo las contraindicaciones.

Los estudios in vitro han demostrado que ritonavir es un potente inhibidor de muchas biotransformaciones mediadas por el citocromo P450. Basados principalmente en una revisión de la literatura, se espera que ritonavir produzca grandes aumentos en las concentraciones en plasma de los fármacos metabolizadas por el citocromo P450. La coadministración de ritonavir está contraindicada con los fármacos listados en la Tabla 1.

Tabla 1
Fármacos que están contraindicados con ritonavir.

Clase de fármaco	Fármacos dentro de la clase que está contraindicada con el Ritonavir	Comentarios clínicos
Antagonista del adrenorreceptor alfa 1	Alfuzosina clorhidrato	Potencial para producir hipotensión
Antianginoso	Ranolazina	Potencial de reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales
Antiarrítmicos	Amiodarona, bepridil, dronedarona, flecainida, propafenona, quinidina, encainida	Potencial para producir arritmias cardíacas
Antimicrobiano	Ácido fusídico	Potencial de aumento de eventos adversos asociados al ácido fusídico, como la hepatitis o la supresión de la médula ósea.

Antifúngicos	Voriconazol	Reducciones significativas en las concentraciones en plasma del voriconazol pueden llevar a pérdida de la respuesta antifúngica
Antigotosos	Colchicina	Potencial de reacciones serias o amenazantes de la vida en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática.
Antihistaminas	Astemizol, terfenadina	El aumento en las concentraciones en plasma del astemizol y terfenadina incrementan el riesgo de arritmias serias de estos agentes
Antipsicóticos	Blonanserin Lurasidona Pimozida	Puede resultar en un incremento potencial en la frecuencia o en la intensidad de toxicidades neurológicas conocidas u otras toxicidades asociadas con el blonanserin Potencial para reacciones adversas graves y/ o potencialmente mortales. Potencial para arritmias cardiacas
Derivados del ergot	Dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Los reportes postmercadeo de toxicidad aguda del ergot, caracterizada por vaso-espasmo e isquemia del tejido, se ha asociado con la coadministración de ritonavir y la ergonovina, ergotamina, dihidro-ergotamina o metil-ergonovina
Agente para la motilidad gastrointestinal	Cisaprida	Potencial para arritmias cardiacas
Productos herbales	Hierba de San Juan (Hypericum perforatum)	La coadministración puede llevar a una disminución de los niveles de ritonavir y a una pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia al ritonavir o a la clase de inhibidores de la proteasa
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Lovastatina, simvastatina	Potencial para miopatía incluyendo la rabdomiólisis

Agonista del beta-adrenoceptor de acción prolongada	Salmeterol	Puede resultar en un potencial riesgo incrementado de eventos adversos cardiovasculares, asociados con el salmeterol
Inhibidor de la PDE-5	Sildenafil* (Revatio®) solo cuando se usa para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH, por sus siglas en inglés)	Potencial incrementado por eventos adversos asociados con el sildenafil (que incluyen hipotensión y síncope)
Sedantes/hipnóticos	Midazolam, triazolam	Es probable que ritonavir produzca grandes aumentos en estos sedantes e hipnóticos altamente metabolizados, resultando en un potencial de una prolongada o incrementada sedación o depresión respiratoria.

Nuevas advertencias y precauciones:

Cuando se coadministra ritonavir con otros inhibidores de la proteasa, consultar la información de prescripción completa del inhibidor de la proteasa incluyendo las Advertencias y Precauciones.

Reacciones Alérgicas

Se han reportado reacciones alérgicas, incluyendo urticaria, erupciones de la piel, broncoespasmo y angioedema. Se han reportado también raros casos de anafilaxis y del síndrome de Stevens-Johnson.

Reacciones Hepáticas

Ritonavir se metaboliza y se elimina principalmente por el hígado. Por consiguiente, debe tenerse precaución al ser administrado este fármaco a pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa.

Han ocurrido elevaciones de la transaminasa hepática que exceden 5 veces el límite superior normal, hepatitis clínica e ictericia en pacientes que reciben ritonavir, solo o en combinación con otros agentes antirretrovirales (ver la Tabla 3). Puede existir un riesgo incrementado de elevaciones de la transaminasa en pacientes con hepatitis B o C subyacente. Por consiguiente, debe ejercerse precaución al administrar ritonavir a pacientes con enfermedades hepáticas preexistentes, anormalidades de las enzimas hepáticas o con hepatitis.

Existen reportes post-mercadeo de disfunción hepática, incluyendo algunas fatalidades. Estas han ocurrido generalmente en pacientes que toman

simultáneamente múltiples medicaciones y/o pacientes con SIDA avanzado. No se ha establecido una relación causal definitiva.

Pancreatitis

Se ha observado pancreatitis en pacientes que reciben terapia con ritonavir, incluyendo aquellos que han desarrollado hipertrigliceridemia. Se han observado en algunos casos fatalidades. Los pacientes con la enfermedad de VIH avanzada pueden estar en riesgo incrementado de triglicéridos elevados y pancreatitis.

Debe considerarse la pancreatitis si se observan síntomas clínicos (náuseas, vómito, dolor abdominal) o anormalidades en los valores de laboratorio (tales como valores incrementados de lipasa o amilasa en suero), sugestivos de pancreatitis. Los pacientes que exhiben estos signos o síntomas se deben evaluar y debe discontinuarse la terapia con ritonavir si se hace un diagnóstico de pancreatitis.

Diabetes mellitus/hiperglucemia

Durante la vigilancia post-mercadeo se ha reportado la aparición de novo de diabetes mellitus, exacerbación de la diabetes mellitus preexistente e hiperglucemia, en pacientes infectados con VIH que reciben terapia inhibidora de la proteasa. Algunos pacientes requirieron iniciación de la terapia con insulina o ajustes de la dosis de insulina y de otros agentes hipoglucémicos orales para el tratamiento de estos eventos. En algunos casos ha ocurrido cetoacidosis diabética. En estos pacientes que discontinuaron la terapia inhibidora de la proteasa, persistió la hiperglucemia en algunos casos. Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente durante la práctica clínica, no pueden hacerse estimados de la frecuencia y tampoco se ha establecido una relación causal entre la terapia inhibidora de la proteasa y estos eventos. Se debe considerar la monitorización de los niveles de glucosa en sangre.

3.4.11. GYNOVIN®

Expediente : 19942625
Radicado : 2016175601
Fecha : 07/12/2016
Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada Tableta cubierta (Gragea) contiene 0,075mg Gestodeno y 0,030mg de Etinilestradiol

Forma Farmacéutica: Tableta cubierta (Gragea)

Indicaciones: Anovulatorio

Contraindicaciones: Antecedentes de tromboflebitis de las venas profundas y trastornos tromboembólicos, arteriopatía de las coronarias o enfermedad cerebrovascular, carcinoma mamario conocido o sospechada, hemorragia vaginal anormal sin diagnóstico, embarazo conocido o sospechoso, perturbaciones de la función hepática, antecedentes de ictericia idiopática del embarazo, síndrome de Dubin - Johnson. Trastornos del metabolismo de las grasas, antecedentes de herpes gravídico, diabetes, otosclerosis con empeoramiento durante el embarazo.

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

- Modificación de contraindicaciones
- Aprobación de inserto Versión 14 del 09 de Agosto de 2016

Nuevas Contraindicaciones:

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) no se deben usar en presencia de cualquiera de las condiciones expuestas a continuación. Si cualquiera de estas condiciones apareciera por primera vez durante el uso de AOC, se debe suspender inmediatamente el producto.

- Presencia o antecedente de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales (por ejemplo, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infarto de miocardio) o de un accidente cerebrovascular.
- Presencia o antecedente de pródromos de una trombosis (por ejemplo, evento isquémico transitorio, angina de pecho).
- Un alto riesgo de trombosis arterial o venosa
- Antecedente de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Diabetes mellitus con síntomas vasculares.
- Enfermedad hepática severa, siempre que los valores de la función hepática no se hayan normalizado.
- Uso de medicamentos antivirales que actúan de forma directa (DAA, por sus siglas en inglés) que contienen ombitasvir, paritaprevir, o dasabuvir, y combinaciones de los mismos
- Presencia o antecedente de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Tumor maligno conocido o sospechado, influenciado por esteroides sexuales (por ejemplo, de los órganos genitales o las mamas).
- Sangrado vaginal no diagnosticado.
- Embarazo conocido o sospechado.
- Hipersensibilidad a los principios activos o cualquiera de los excipientes.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de contraindicaciones**
- **Inserto Versión 14 del 09 de Agosto de 2016**

Nuevas Contraindicaciones:

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) no se deben usar en presencia de cualquiera de las condiciones expuestas a continuación. Si cualquiera de estas condiciones apareciera por primera vez durante el uso de AOC, se debe suspender inmediatamente el producto.

- **Presencia o antecedente de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales (por ejemplo, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infarto de miocardio) o de un accidente cerebrovascular.**
- **Presencia o antecedente de pródromos de una trombosis (por ejemplo, evento isquémico transitorio, angina de pecho).**
- **Un alto riesgo de trombosis arterial o venosa**
- **Antecedente de migraña con síntomas neurológicos focales.**
- **Diabetes mellitus con síntomas vasculares.**
- **Enfermedad hepática severa, siempre que los valores de la función hepática no se hayan normalizado.**
- **Uso de medicamentos antivirales que actúan de forma directa (DAA, por sus siglas en inglés) que contienen ombitasvir, paritaprevir, o dasabuvir, y combinaciones de los mismos**
- **Presencia o antecedente de tumores hepáticos (benignos o malignos).**
- **Tumor maligno conocido o sospechado, influenciado por esteroides sexuales (por ejemplo, de los órganos genitales o las mamas).**
- **Sangrado vaginal no diagnosticado.**
- **Embarazo conocido o sospechado.**
- **Hipersensibilidad a los principios activos o cualquiera de los excipientes.**

**3.4.12 ACCUPRIL 10 mg TABLETAS RECUBIERTAS
ACCUPRIL 20 mg TABLETA RECUBIERTAS
ACCUPRIL 40 mg TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 19999751/ 35649/19999754
Radicado : 2016176143/2016176145/ 2016176149
Fecha : 07/12/2016
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada Tableta recubierta contiene quinapril clorhidrato equivalente a quinapril 10 mg

Cada Tableta recubierta contiene quinapril clorhidrato equivalente a quinapril 20 mg

Cada Tableta recubierta contiene quinapril clorhidrato equivalente a quinapril 40 mg

Forma Farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión arterial y de la insuficiencia cardíaca que no responde a la terapia convencional.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, mujeres que deseen quedar en embarazo, mujeres en edad fértil que no estén utilizando anticonceptivos adecuadamente, lactancia, niños, pacientes con historia de angioedema relacionado con tratamientos previos con un inhibidor de la ECA. No administre quinapril en combinación con aliskireno en pacientes diabéticos, en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (GFR <60ml/min/1,73 m²), en pacientes con hipercalemia (>5 mmol/l) o en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que se encuentren hipotensos. No administre quinapril en combinación con bloqueadores de receptores de la angiotensina u otros inhibidores de la eca en pacientes diabéticos con daño de órgano diana, en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (GFR <60ml/min/1,73 m²), en pacientes con hipercalemia (>5 mmol/l) o en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que se encuentren hipotensos.

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

- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias
- Aprobación de información Para Prescribir basada en CDS versión 11.0 + 12.0 de Noviembre 21 de 2016

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, mujeres que deseen quedar en embarazo, mujeres en edad fértil que no estén utilizando anticonceptivos

adecuadamente, lactancia, niños, pacientes con historia de angioedema relacionado con tratamientos previos con un inhibidor de la ECA. No administre quinapril en combinación con aliskireno en pacientes diabéticos, con insuficiencia renal moderada a severa ($\text{GFR} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), con hipercalemia ($> 5 \text{ Mmol/L}$) o con insuficiencia cardíaca congestiva que se encuentren hipotensos. No administre quinapril en combinación con bloqueadores de receptores de la angiotensina u otros inhibidores de la ECA en pacientes diabéticos con daño de órgano diana, con insuficiencia renal moderada a severa ($\text{GFR} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), con hipercalemia ($> 5 \text{ Mmol/L}$) o con insuficiencia cardíaca congestiva que se encuentren hipotensos. Contraindicado en combinación con Sacubitril/Valsartan

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Evaluar periódicamente el sedimento urinario, proteinuria y leucograma. Precaución en insuficiencia renal y nefropatía diabética. En pacientes con antecedente de angioedema de cabeza y cuello e intestino, se deberá discontinuar inmediatamente el tratamiento con quinapril y dar manejo sintomático. No se recomienda terapia de combinación de rutina con medicamentos que actúen sobre el SRA, en caso de ser necesario hacer seguimiento de la función renal, electrolitos séricos y tensión arterial. Precaución al administrar concomitantemente con fármacos que puedan aumenten los niveles séricos de potasio. Hiponatremia y síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética ha sido observado

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias**
- **Aprobación de información Para Prescribir basada en CDS versión 11.0 + 12.0 de Noviembre 21 de 2016**

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, mujeres que deseen quedar en embarazo, mujeres en edad fértil que no estén utilizando anticonceptivos adecuadamente, lactancia, niños, pacientes con historia de angioedema relacionado con tratamientos previos con un inhibidor de la ECA. No administre quinapril en combinación con aliskireno en pacientes diabéticos, con insuficiencia renal moderada a severa ($\text{GFR} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), con hipercalemia ($> 5 \text{ Mmol/L}$) o con insuficiencia cardíaca congestiva que se encuentren hipotensos. No administre quinapril en combinación con bloqueadores de receptores de la angiotensina u otros inhibidores de la ECA en pacientes diabéticos con daño de órgano diana, con insuficiencia renal moderada

a severa (GFR <60 mL/min/1,73 m²), con hipercalemia (>5 Mmol/L) o con insuficiencia cardíaca congestiva que se encuentren hipotensos. Contraindicado en combinación con Sacubitril/Valsartan

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Evaluar periódicamente el sedimento urinario, proteinuria y leucograma. Precaución en insuficiencia renal y nefropatía diabética. En pacientes con antecedente de angioedema de cabeza y cuello e intestino, se deberá discontinuar inmediatamente el tratamiento con quinapril y dar manejo sintomático. No se recomienda terapia de combinación de rutina con medicamentos que actúen sobre el SRA, en caso de ser necesario hacer seguimiento de la función renal, electrolitos séricos y tensión arterial. Precaución al administrar concomitantemente con fármacos que puedan aumenten los niveles séricos de potasio. Hiponatremia y síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética ha sido observado

3.4.13 DIANE® 35

Expediente : 19942623
Radicado : 2016176154
Fecha : 07/12/2016
Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada Tableta con cubierta entérica (Gragea) contiene 2,000 mg Acetato de Ciproterona y 0,035 mg de Etinilestradiol

Forma Farmacéutica: Tableta con cubierta entérica (Gragea)

Indicaciones: Tratamiento del acné tipo conglobata refractario a otros tipos de tratamientos, androgénesis severa previamente diagnosticada en la mujer. Síndrome de ovario poliquístico.

Contraindicaciones: Embarazo y lactancia, antecedentes de herpes grávidico, hipertensión, presencia o antecedentes de las siguientes situaciones: episodios tromboembólicos arteriales o venosos, accidente cerebrovascular prodromos de una trombosis, pancreatitis si se asocia con hipertrigliceridemia importante, tumores hepáticos (benignos o malignos), enfermedad hepática severa, antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales, diabetes mellitus con compromiso vascular, neoplasias conocidas o sospechadas, influidas por los esteroides sexuales, hemorragia vaginal son diagnosticar, hipersensibilidad al medicamento. No utilizar en las indicaciones aceptadas como medicamento de primera línea

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

- Modificación de contraindicaciones
- Aprobación de inserto Versión 17 del 09 de Agosto de 2016

Nuevas Contraindicaciones:

Los preparados que contienen combinaciones de estrógenos/progestágenos no se deben usar en presencia de cualquiera de las condiciones expuestas a continuación. Si cualquiera de estas condiciones apareciera por primera vez durante su uso, se debe suspender inmediatamente el producto.

- Presencia o antecedente de eventos tromboticos/tromboembólicos venosos o arteriales (p.ej. trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infarto de miocardio) o de un accidente cerebrovascular.
- Presencia o antecedente de pródromos de una trombosis (p. ej. evento isquémico transitorio, angina de pecho).
- Un alto riesgo de trombosis arterial o venosa
- Antecedente de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Diabetes mellitus con síntomas vasculares.
- Enfermedad hepática severa, siempre que los valores de la función hepática no se hayan normalizado.
- Uso de medicamentos antivirales que actúan de forma directa (DAA, por sus siglas en inglés) que contienen ombitasvir, paritaprevir, o dasabuvir, y combinaciones de los mismos
- Presencia o antecedente de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Tumor maligno conocido o sospechado, influenciado por esteroides sexuales (p. ej., de los órganos genitales o las mamas).
- Sangrado vaginal de etiología desconocida.
- Uso concomitante de otros anticonceptivos hormonales
- Embarazo conocido o sospechado.
- Lactancia
- Hipersensibilidad a los principios activos o cualquiera de los excipientes.
- Diane-35 no está indicado en pacientes de sexo masculino.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado se debe ajustar a las indicaciones aprobadas en el registro en lo relacionado a la indicación tratamiento del acné tipo conglobata refractario a otros tipos de tratamientos.

3.4.14. FEMIANE®

Expediente : 205048
Radicado : 2016176166
Fecha : 07/12/2016
Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada Tableta recubierta (Gragea) contiene 20,00 mcg (0,02000) mg Etinilestradiol y 75,00 mcg (0,07500) mg Gestodeno

Forma Farmacéutica: Tableta recubierta (Gragea)

Indicaciones: Anticoncepción Oral

Contraindicaciones: Embarazo, antecedentes de episodios tromboembólicos arteriales o venosos o de un accidente cerebrovascular, enfermedades cardíacas, antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales, diabetes mellitus con compromiso vascular, presencia o antecedentes de pancreatitis si se asocia con hipertrigliceridemia importante, enfermedad hepática severa, insuficiencia renal severa o aguda, presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos), hemorragia vaginal sin diagnóstico, neoplasias conocidas o sospechadas, influidas por esteroides sexuales, antecedentes de ictericia, síndrome de Dubin - Johnson, síndrome de rotor, anemia de células falciformes, hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.

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

- Modificación de contraindicaciones
- Aprobación de inserto Versión 14 del 09 de Agosto de 2016

Nuevas Contraindicaciones:

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) no se deben usar en presencia de cualquiera de las condiciones expuestas a continuación. Si cualquiera de estas condiciones apareciera por primera vez durante el uso de AOC, se debe suspender inmediatamente el producto.

- Presencia o antecedente de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales (por ejemplo, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infarto de miocardio) o de un accidente cerebrovascular.
- Presencia o antecedente de pródromos de una trombosis (por ejemplo, evento isquémico transitorio, angina de pecho).
- Un alto riesgo de trombosis arterial o venosa Antecedente de migraña con síntomas neurológicos focales.

- Diabetes mellitus con síntomas vasculares.
- Enfermedad hepática severa, siempre que los valores de la función hepática no se hayan normalizado.
- Uso de medicamentos antivirales que actúan de forma directa (DAA, por sus siglas en inglés) que contienen ombitasvir, paritaprevir, o dasabuvir, y combinaciones de los mismos
- Presencia o antecedente de tumores hepáticos (benignos o malignos).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de contraindicaciones**
- **Inserto Versión 14 del 09 de Agosto de 2016**

Nuevas Contraindicaciones:

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) no se deben usar en presencia de cualquiera de las condiciones expuestas a continuación. Si cualquiera de estas condiciones apareciera por primera vez durante el uso de AOC, se debe suspender inmediatamente el producto.

- Presencia o antecedente de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales (por ejemplo, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infarto de miocardio) o de un accidente cerebrovascular.
- Presencia o antecedente de pródromos de una trombosis (por ejemplo, evento isquémico transitorio, angina de pecho).
- Un alto riesgo de trombosis arterial o venosa Antecedente de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Diabetes mellitus con síntomas vasculares.
- Enfermedad hepática severa, siempre que los valores de la función hepática no se hayan normalizado.
- Uso de medicamentos antivirales que actúan de forma directa (DAA, por sus siglas en inglés) que contienen ombitasvir, paritaprevir, o dasabuvir, y combinaciones de los mismos
- Presencia o antecedente de tumores hepáticos (benignos o malignos).

3.4.15. MELIANE® LIGHT

Expediente : 19907594
Radicado : 2016176385
Fecha : 09/12/2016
Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada Tableta Recubierta contiene 0,06 mg de Gestodeno y 0,015 mg Etinilestradiol

Forma Farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: Anticonceptivo Oral

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de los componentes del producto. No debe ser utilizado por mujeres que se encuentren en las siguientes condiciones: tromboflebitis o trastornos tromboembólicos, historia de tromboflebitis venosa profunda, enfermedad cerebrovascular, coronariopatías, carcinoma de mama sospechado o diagnosticado, carcinoma de endometrio u otra neoplasia estrógeno dependiente sospechada o diagnosticada, sangrado vaginal anormal no diagnosticado, ictericia colestática del embarazo o antecedentes de ictericia previa a la utilización de anticonceptivos orales combinados, adenomas o carcinomas hepáticos, embarazo sospechado o diagnosticado. Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales, diabetes mellitus con compromiso vascular, presencia o antecedentes de pancreatitis si se asocia con hipertrigliceridemia importante, presencia o antecedentes de enfermedad hepática en tanto que los factores no hayan retornado a la normalidad, puede producir cloasma.

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

- Modificación de contraindicaciones
- Aprobación de inserto Versión 14 del 09 de Agosto de 2016

Nuevas Contraindicaciones:

Contraindicaciones

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) no se deben usar en presencia de cualquiera de las condiciones expuestas a continuación. Si cualquiera de estas condiciones apareciera por primera vez durante el uso de AOC, se debe suspender inmediatamente el producto.

- Presencia o antecedente de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales (por ejemplo, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infarto de miocardio) o de un accidente cerebrovascular.
- Presencia o antecedente de pródromos de una trombosis (por ejemplo, evento isquémico transitorio, angina de pecho).
- Un alto riesgo de trombosis arterial o venosa
- Antecedente de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Diabetes mellitus con síntomas vasculares.
- Enfermedad hepática severa, siempre que los valores de la función hepática no se hayan normalizado.
- Uso de medicamentos antivirales que actúan de forma directa (DAA, por sus siglas en inglés) que contienen ombitasvir, paritaprevir, o dasabuvir, y combinaciones de los mismos
- Presencia o antecedente de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Tumor maligno conocido o sospechado, influenciado por esteroides sexuales (por ejemplo, de los órganos genitales o las mamas).
- Sangrado vaginal no diagnosticado.
- Embarazo conocido o sospechado.
- Hipersensibilidad a los principios activos o cualquiera de los excipientes.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de contraindicaciones**
- **Aprobación de inserto Versión 14 del 09 de Agosto de 2016**

Nuevas Contraindicaciones:

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) no se deben usar en presencia de cualquiera de las condiciones expuestas a continuación. Si cualquiera de estas condiciones apareciera por primera vez durante el uso de AOC, se debe suspender inmediatamente el producto.

- **Presencia o antecedente de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales (por ejemplo, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infarto de miocardio) o de un accidente cerebrovascular.**
- **Presencia o antecedente de pródromos de una trombosis (por ejemplo, evento isquémico transitorio, angina de pecho).**
- **Un alto riesgo de trombosis arterial o venosa**
- **Antecedente de migraña con síntomas neurológicos focales.**
- **Diabetes mellitus con síntomas vasculares.**

- Enfermedad hepática severa, siempre que los valores de la función hepática no se hayan normalizado.
- Uso de medicamentos antivirales que actúan de forma directa (DAA, por sus siglas en inglés) que contienen ombitasvir, paritaprevir, o dasabuvir, y combinaciones de los mismos
- Presencia o antecedente de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Tumor maligno conocido o sospechado, influenciado por esteroides sexuales (por ejemplo, de los órganos genitales o las mamas).
- Sangrado vaginal no diagnosticado.
- Embarazo conocido o sospechado.
- Hipersensibilidad a los principios activos o cualquiera de los excipientes.

3.4.16. PROFENID® IV 100 mg

Expediente : 19965855
 Radicado : 2016178240
 Fecha : 12/12/2016
 Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada Frasco vial contiene Ketoprofeno 100 mg.

Forma Farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Antiinflamatorio, Analgésico

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.
- Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.
- Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines.
- Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.
- Disfunción hepática severa.
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).

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

- Modificación de advertencias y precauciones de empleo
- Información para prescribir versión CCSI V4.0 LRC 09 Junio 2.016 + CCDS V5 LRC 27-Oct. 2016. Revisión Noviembre 2.016

Nuevas Advertencias de empleo:

Reacciones Gastrointestinales:

Se debe tener precaución en pacientes que estén recibiendo concomitantemente medicamentos que puedan incrementar el riesgo de úlcera o sangrado, tales como corticosteroides orales, anticoagulantes tales como warfarina (derivado cumarínico), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, agentes antiagregantes como ácido acetilsalicílico ASA, ó nicorandil (ver Interacciones), ya que incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Sangrado gastrointestinal, ulceración o perforación en cualquier momento del tratamiento y que pueden ser fatales, han sido reportados con todos los AINES, con o sin síntomas de alerta o historia previa de eventos gastrointestinales adversos serios.

En razón de la gravedad posible de manifestaciones gastrointestinales sobretodo en los enfermos que adicionalmente reciben un tratamiento anticoagulante, se recomienda supervisar particularmente la aparición de sintomatología digestiva.

En caso de hemorragia gastrointestinal se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento.

Puede aumentar los efectos anticoagulantes de la cumarina.

Los pacientes que presentan asma asociada a rinitis crónica, sinusitis crónica y/o a poliposis nasal, tienen riesgo de manifestaciones alérgicas, más elevado que el resto de población, cuando toman aspirina y/o anti-inflamatorios no esteroides; la administración de estas especialidades pueden ocasionar una crisis de asma.

Reacciones Cardiovasculares:

Estudios clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de AINEs -excepto aspirina-, especialmente a dosis altas y con tratamiento prolongado, puede estar asociado con un riesgo incrementado de eventos arteriotrombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o evento cerebrovascular).

Al igual que con todos los AINEs, una cuidadosa consideración debe tenerse cuando se están tratando pacientes con hipertensión no controlada existente, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular, así como, antes de iniciar el tratamiento a largo plazo, en pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo).

Se ha reportado un riesgo incrementado para eventos trombóticos arteriales en pacientes tratados con AINEs -excepto aspirina- por dolor perioperatorio en el contexto de cirugía de revascularización miocárdica (CABG).

Nuevas Precauciones de empleo:

- En dolores severos, el ketoprofeno puede asociarse con morfínicos (la posología debe disminuirse). La aparición de crisis de asma en algunos pacientes puede estar ligada a una alergia a aspirina o un AINE
- El ketoprofeno se debe administrar con prudencia y bajo vigilancia a enfermos con antecedentes digestivos (úlceras gastroduodenal, hernia hiatal, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn) y alteraciones de la coagulación. En los pacientes que presentan hipovolemia en el postoperatorio existe el riesgo de insuficiencia renal aguda.
- Al inicio del tratamiento, se requiere una vigilancia especial del volumen de diuresis y de la función renal en pacientes con insuficiencia cardíaca, hepática y renal crónicas; en los pacientes quienes están tomando diuréticos; después de una cirugía mayor que presente hipovolemia y particularmente en los sujetos de edad.
- Se recomienda disminuir la posología en sujetos de edad. En tratamientos prolongados se recomienda controlar la fórmula sanguínea, las funciones hepática y renal.
- Se ha reportado incremento del riesgo de fibrilación atrial, en asociación con el uso de AINES.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe retirar de posología que la dosis máxima diaria es 300 mg, de acuerdo al concepto emitido mediante Acta No. 30 de 2016, numeral 3.14.1.

3.4.17. SERETIDE 25/125 µg SERETIDE 25/250 µg SERETIDE 25/50 µg

Expediente : 19913254/ 19913258/ 19913256
Radicado : 2016178627/ 2016178630/ 2016178632
Fecha : 13/12/2016
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

- Cada suspensión para inhalación contiene 25mcg de Salmeterol y 125mg de Propionato de Fluticasona
- Cada suspensión para inhalación contiene 25mcg de Salmeterol y 250mg de Propionato de Fluticasona

- Cada suspensión para inhalación contiene 25mcg de Salmeterol y 50mg de Propionato de Fluticasona

-

Forma Farmacéutica: Suspensión para inhalación

Indicaciones:

- Asma (enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas):

Seretide® está indicado en el tratamiento regular del asma (enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas). Esto puede comprender: Pacientes bajo tratamiento eficaz de mantenimiento con dosis de agonistas beta de acción prolongada y corticosteroides inhalados. Pacientes que se encuentren sintomáticos bajo el tratamiento actual con un corticosteroide inhalado. Pacientes bajo tratamiento con un broncodilatador regular que requieran corticosteroides inhalados.

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC):

Seretide® está indicado para el tratamiento regular de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tal como bronquitis crónica y enfisema.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de sus componentes, enfermedades micóticas, bacterianas o virales del tracto respiratorio.
- Seretide está contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad a cualquiera de sus ingredientes.

Precauciones y advertencias

Seretide® inhalador no es para el alivio de los síntomas agudos, para el cual se requiere un broncodilatador de acción rápida y de corta duración (por ejemplo, salbutamol). Se les debe recomendar a los pacientes que siempre tengan a la mano su medicación de rescate. El uso creciente de broncodilatadores de corta acción para aliviar los síntomas indica deterioro del control y los pacientes deben ser examinados por un médico. El deterioro repentino y progresivo del control del asma representa un riesgo potencial para la vida y el paciente debe ser examinado por un médico. Se debería considerar el incremento de la terapia con corticosteroides. Además, donde la dosis actual de seretide® no haya proporcionado un control adecuado del asma, el paciente debe ser examinado por un médico. El tratamiento con seretide® no debe ser interrumpido bruscamente en los pacientes con asma, debido al riesgo de exacerbación; el tratamiento debe ser disminuido en forma gradual bajo la supervisión de un médico. Para los pacientes con EPOC, la interrupción del tratamiento puede estar asociada con descompensación sintomática y debe ser supervisada por un médico. En los estudios realizados en pacientes con EPOC que recibieron tratamiento con seretide®, se produjo un aumento en la tasa de notificaciones de neumonía. Los médicos deberán instituir una vigilancia continua para evitar el posible desarrollo de

neumonía en pacientes que padezcan EPOC, ya que las características clínicas de la neumonía suelen coincidir con la exacerbación de la enfermedad. Igual que con toda la medicación inhalada que contiene corticosteroides, seretide® debe administrarse con precaución a los pacientes con tuberculosis pulmonar activa o quiescente.

seretide® debe administrarse con precaución a los pacientes con tirotoxicosis. En algunas ocasiones se pueden observar efectos cardiovasculares, como incrementos en la tensión arterial sistólica y frecuencia cardíaca, con todos los fármacos simpaticomiméticos, especialmente cuando se administran a dosis superiores a las terapéuticas. Por esta razón, seretide® debe administrarse con precaución a los pacientes con enfermedades cardiovasculares preexistentes. Existe la posibilidad de que se produzca un decremento transitorio en las concentraciones séricas de potasio con todos los fármacos simpaticomiméticos que se administran a dosis terapéuticas más altas. Por lo tanto, seretide® debe administrarse con precaución a los pacientes que exhiben una predisposición a presentar bajas concentraciones séricas de potasio. Con cualquier corticosteroide inhalado, especialmente en dosis altas prescritas durante periodos prolongados, pueden presentarse efectos sistémicos; con seretide® es mucho menos probable que se presenten estos efectos en comparación con los corticosteroides orales. Entre los posibles efectos sistémicos figura el síndrome de cushing, rasgos cushingoides, supresión adrenal, retardo del crecimiento en niños y adolescentes, decremento de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. Por lo tanto, para los pacientes con asma es importante que la dosis del corticosteroide inhalado sea ajustada a la dosis más baja con la que se mantenga un control eficaz. La posibilidad del deterioro de la respuesta adrenal siempre debe tenerse presente en las situaciones de urgencia y electivas con probabilidad de producir estrés, y se debe considerar el tratamiento apropiado con corticosteroides. Se recomienda monitorear regularmente la estatura de los niños que reciban tratamiento prolongado con un corticosteroide inhalado. Debido a la posibilidad de deterioro de la respuesta adrenal, los pacientes que sean cambiados del tratamiento con esteroides orales al tratamiento con propionato de fluticasona inhalado deberían ser tratados con especial cuidado, y su función corticosuprarrenal debería ser monitoreada regularmente. Después de la instauración del propionato de fluticasona inhalado, la discontinuación del tratamiento sistémico debe ser gradual y se les debe recomendar a los pacientes que lleven consigo una tarjeta de advertencia sobre esteroides que indique la posible necesidad de tratamiento adicional en periodos de estrés. En muy raras ocasiones, ha habido reportes de incrementos de las concentraciones sanguíneas de glucosa y esto debería ser considerado cuando se prescriba seretide® a pacientes con historia de diabetes mellitus. Durante el uso postcomercialización, ha habido reportes de interacciones Fármaco- Fármaco clínicamente significativas en pacientes que recibían propionato de fluticasona y ritonavir, produciendo efectos sistémicos del corticosteroide tales como el síndrome de cushing y supresión adrenal. Por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente sea más importante que el riesgo de los efectos secundarios

sistémicos del corticosteroide. La información proveniente de un estudio a gran escala realizado en estados unidos (smart), el cual comparó la seguridad de serevent® (un componente de seretide®) o de placebo, cuando fueron administrados en forma adicional a la terapia regular del paciente, mostró un incremento significativo en el número de muertes relacionadas con el asma en el grupo de pacientes que se encontraban recibiendo terapia con serevent®. la información de este estudio, sugiere que los pacientes afro-americanos bajo terapia con serevent®, podrían encontrarse bajo un riesgo mayor de desarrollar eventos respiratorios graves relacionados con el medicamento en comparación con los pacientes a los que se administró placebo. Se desconoce si este incremento se debió a factores farmacogenéticos o a otros factores. El estudio smart no fue diseñado para determinar si el uso concurrente de corticoesteroides inhalados modifica el riesgo de experimentar muerte relacionada con el asma. En un estudio sobre interacciones medicamentosas, se observó que el uso concomitante de ketoconazol sistémico incrementa el grado de exposición a serevent®. Esto podría ocasionar una prolongación en el intervalo QTC. Se debe tener cuidado al coadministrar potentes inhibidores de la isoenzima cyp3a4 (p.ej., ketoconazol) con serevent®. Como ocurre con otras terapias inhaladas, puede ocurrir broncoespasmo paradójico con un aumento inmediato de las sibilancias después de la dosificación. Esto debe tratarse inmediatamente con la administración de un broncodilatador inhalado de efecto rápido y corto. salmeterol-fp accuhaler/diskus o evohaler debe discontinuarse inmediatamente, se debe evaluar al paciente e instituir una terapia alternativa si fuera necesario. Se han reportado reacciones adversas del tratamiento farmacológico con agonistas beta-2, tales como temblor, palpitaciones subjetivas y cefalea, pero tienden a ser transitorias y a disminuir con la regularización de la terapia.

Embarazo y lactancia:

La administración de fármacos durante el embarazo y la lactancia sólo debe considerarse si el beneficio previsto para la madre es mayor que cualquier riesgo posible para el feto o bebé. No hay suficiente experiencia con el uso de xinafoato de salmeterol y propionato de fluticasona en el embarazo y la lactancia humanos. Los estudios de toxicidad reproductiva en animales, ya sea con los fármacos individuales o en combinación, revelaron los efectos fetales previstos con los niveles sistémicos excesivos de exposición a un potente agonista de los receptores beta2 adrenérgicos y a un glucocorticosteroide. La amplia experiencia clínica con medicamentos de esta clase no ha revelado evidencia de que estos efectos sean relevantes a dosis terapéuticas. ni el xinafoato de salmeterol o el propionato de fluticasona han demostrado potencial alguno de toxicidad genética. Las concentraciones de salmeterol y propionato de fluticasona en el plasma consecutivo a la inhalación de dosis terapéuticas son muy bajas y, por lo tanto, es probable que las concentraciones en la leche materna humana sean correspondientemente bajas. Esto es confirmado por estudios en animales lactantes, en los que se midieron bajas concentraciones de los fármacos en la leche. No hay datos disponibles sobre la leche materna humana.

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

- Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de Propiedades Farmacológicas
- Aprobación de Inserto Versión GDS34/IP118 de fecha 19 de Mayo de 2016

Nuevas Contraindicaciones:

SERETIDE está contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad a cualquiera de sus ingredientes.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

SERETIDE Inhalador no es para el alivio de los síntomas agudos, para el cual se requiere un broncodilatador de acción rápida y de corta duración (por ejemplo, salbutamol). Se les debe recomendar a los pacientes que siempre tengan a la mano su medicación de rescate.

El uso creciente de broncodilatadores de corta acción para aliviar los síntomas indica deterioro del control y los pacientes deben ser examinados por un médico.

El deterioro repentino y progresivo del control del asma representa un riesgo potencial para la vida y el paciente debe ser examinado por un médico. Se debería considerar el incremento de la terapia con corticosteroides. Además, donde la dosis actual de SERETIDE no haya proporcionado un control adecuado del asma, el paciente debe ser examinado por un médico.

El tratamiento con SERETIDE no debe ser interrumpido bruscamente en los pacientes con asma, debido al riesgo de exacerbación; el tratamiento debe ser disminuido en forma gradual bajo la supervisión de un médico. Para los pacientes con EPOC, la interrupción del tratamiento puede estar asociada con descompensación sintomática y debe ser supervisada por un médico.

En los estudios realizados en pacientes con EPOC que recibieron tratamiento con SERETIDE, se produjo un aumento en la tasa de notificaciones de neumonía. Los médicos deberán instituir una vigilancia continua para evitar el posible desarrollo de neumonía en pacientes que padezcan EPOC, ya que las características clínicas de la neumonía suelen coincidir con la exacerbación de la enfermedad.

Igual que con toda la medicación inhalada que contiene corticosteroides, SERETIDE debe administrarse con precaución a los pacientes con tuberculosis pulmonar activa o quiescente.

SERETIDE debe administrarse con precaución a los pacientes con tirotoxicosis. En algunas ocasiones se pueden observar efectos cardiovasculares, como incrementos en la tensión arterial sistólica y frecuencia cardiaca, con todos los fármacos simpaticomiméticos, especialmente cuando se administran a dosis superiores a las terapéuticas. Por esta razón, SERETIDE debe administrarse con precaución a los pacientes con enfermedades cardiovasculares preexistentes.

Existe la posibilidad de que se produzca un decremento transitorio en las concentraciones séricas de potasio con todos los fármacos simpaticomiméticos que se administran a dosis terapéuticas más altas. Por lo tanto, SERETIDE debe administrarse con precaución a los pacientes que exhiben una predisposición a presentar bajas concentraciones séricas de potasio.

Con cualquier corticosteroide inhalado, especialmente en dosis altas prescritas durante periodos prolongados, pueden presentarse efectos sistémicos; con SERETIDE es mucho menos probable que se presenten estos efectos en comparación con los corticosteroides orales. Entre los posibles efectos sistémicos figura el síndrome de Cushing, rasgos cushingoides, supresión adrenal, retardo del crecimiento en niños y adolescentes, decremento de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma.

Por lo tanto, para los pacientes con asma es importante que la dosis del corticosteroide inhalado sea ajustada a la dosis más baja con la que se mantenga un control eficaz. La posibilidad del deterioro de la respuesta adrenal siempre debe tenerse presente en las situaciones de urgencia y electivas con probabilidad de producir estrés, y se debe considerar el tratamiento apropiado con corticosteroides.

Se recomienda monitorear regularmente la estatura de los niños que reciban tratamiento prolongado con un corticosteroide inhalado.

Debido a la posibilidad de deterioro de la respuesta adrenal, los pacientes que sean cambiados del tratamiento con esteroides orales al tratamiento con propionato de fluticasona inhalado deberían ser tratados con especial cuidado, y su función corticosuprarrenal debería ser monitoreada regularmente.

Después de la instauración del propionato de fluticasona inhalado, la discontinuación del tratamiento sistémico debe ser gradual y se les debe recomendar a los pacientes que lleven consigo una tarjeta de advertencia sobre esteroides que indique la posible necesidad de tratamiento adicional en periodos de estrés.

En muy raras ocasiones, ha habido reportes de incrementos de las concentraciones sanguíneas de glucosa y esto debería ser considerado cuando se prescriba SERETIDE a pacientes con historia de diabetes mellitus.

Durante el uso postcomercialización, han habido reportes de interacciones fármaco-fármaco clínicamente significativas en pacientes que recibían propionato de

fluticasona y ritonavir, produciendo efectos sistémicos del corticosteroide tales como el síndrome de Cushing y supresión adrenal. Por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente sea más importante que el riesgo de los efectos secundarios sistémicos del corticosteroide.

Nuevas Propiedades Farmacológicas:

Farmacodinamia

Asma

Estudio Multicéntrico de Investigación de Salmeterol en Asma (SMART por sus siglas en inglés)

El Estudio Multicéntrico de Investigación de Salmeterol en Asma (SMART) fue un estudio de 28 semanas realizado en US que evaluó la seguridad de salmeterol comparado con placebo agregado a la terapia usual en sujetos adultos y adolescentes. Aunque no hubo diferencias significativas en el objetivo primario de número combinado de muertes por causa respiratorias y situaciones de riesgo de muerte por causa respiratoria, el estudio mostró un significativo aumento en las muertes relacionadas con asma en pacientes recibiendo salmeterol (13 muertes en 13,176 pacientes tratados con salmeterol versus 3 muertes en 13,179 pacientes con placebo). El estudio no fue diseñado para evaluar el impacto del uso concomitante de corticoesteroides inhalados.

Seguridad y eficacia de salmeterol-PF versus PF solo en asma

Se condujeron dos estudios multicéntricos de 26 semanas para comparar la seguridad y eficacia de salmeterol-PF versus PF solo, uno en sujetos adultos y adolescentes (estudio AUSTRI), y el otro en sujetos pediátricos de 4-11 años de edad (estudio VESTRI). En ambos estudios, los sujetos randomizados tuvieron asma moderada a grave persistente con historia de hospitalizaciones relacionadas con asma o exacerbación de asma durante año previo. El objetivo primario de cada estudio fue determinar si la adición de LABA a la terapia de ICS (salmeterol-PF) no es inferior a ICS (PF) solo en términos de riesgo de eventos de asma graves relacionados (hospitalización relacionada con asma, entubación endotraqueal, y muerte). Un objetivo de eficacia secundario de estos estudios fue evaluar si ICS/LABA (salmeterol-PF) fue superior a la terapia con ICS solo (PF) en términos de exacerbación grave de asma (definida como deterioro del asma requiriendo del uso de corticoesteroides sistémicos durante al menos 3 días o una hospitalización o una visita para atención en urgencias debido a que su asma requirió corticoesteroides sistémicos).

Un total de 11,679 y 6,208 sujetos fueron aleatorizados y recibieron tratamiento en los estudios AUSTRI y VESTRI, respectivamente. Para el objetivo primario de seguridad, se logró la no inferioridad en ambos estudios (véase la Tabla siguiente).

Eventos Graves Relacionados con Asma en los Estudios de 26 Semanas AUSTRI y VESTRI

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-PF (n = 5,834)	P Solo (n = 5,845)	Salmeterol-PF (n = 3,107)	PF Solo (n = 3,101)
Objetivo Compuesto (Hospitalización relacionada con asma, intubación endotraqueal, o muerte)	34 (0.6%)	33 (0.6%)	27 (0.9%)	21 (0.7%)
Índice de Riesgo Salmeterol-PF/PF (95% IC)	1.029 (0.638-1.662) ^a		1.285 (0.726-2.272) ^b	
Muerte	0	0	0	0
Hospitalización relacionada con asma	34	33	27	21
Intubación endotraqueal	0	2	0	0

^a Si la estimación del IC 95 % superior resultante para el riesgo relativo fue menor de 2.0, entonces se concluyó la no inferioridad.

^b Si la estimación del IC 95 % superior resultante para el riesgo relativo fue menor de 2.675, entonces se concluyó la no inferioridad.

Para el objetivo secundario de eficacia, se observó en ambos estudios reducción del tiempo para la primera exacerbación del asma para salmeterol-PF en comparación con PF, sin embargo solamente en AUSTRI fue estadísticamente significativo:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-PF (n = 5,834)	PF Solo (n = 5,845)	Salmeterol-PF (n = 3,107)	FP Solo (n = 3,101)
Número de sujetos con una exacerbación de asma	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Índice de Riesgo Salmeterol-PF/PF (95% IC)	0.787 (0.698, 0.888)		0.859 (0.729, 1.012)	

Estudio de doce meses

Un estudio de doce meses, en gran escala (Cómo Obtener un Control Óptimo del Asma [Gaining Optimal Asthma Control, GOAL]) en 3416 pacientes asmáticos comparó la eficacia y seguridad de SERETIDE contra la monoterapia con el corticosteroide inhalado para lograr los niveles predefinidos de control del asma. El tratamiento se llevó a cabo en etapas escalonadas cada 12 semanas hasta que se lograba el ‘control total’^{##} o se llegaba a la máxima dosis del fármaco en estudio. El control debía mantenerse durante por lo menos 7 de las últimas 8 semanas de tratamiento. El estudio demostró que:

- 71% de los pacientes tratados con SERETIDE lograron un asma ‘bien controlada’[#] en comparación con 59% de los pacientes tratados solamente con el corticosteroide inhalado.
- 41% de los pacientes tratados con SERETIDE lograron el ‘control total’^{##} del asma en comparación con 28% de los pacientes tratados solamente con el corticosteroide inhalado.

Estos efectos se observaron antes con SERETIDE en comparación con el corticosteroide inhalado solo, y con una dosis más baja del corticosteroide inhalado. El estudio GOAL también demostró que:

- La frecuencia de exacerbaciones con SERETIDE fue 29% más baja en comparación con la monoterapia con el corticosteroide inhalado.
- El logro de un asma “bien controlada” y “totalmente controlada” mejoró la Calidad de Vida (CDV). Después del tratamiento con SERETIDE, 61% de los pacientes reportaron deterioro mínimo o ningún deterioro de la CDV, medida por medio de un cuestionario específico para determinar la calidad de vida en los pacientes con asma, en comparación con 8% en la evaluación basal.

[#]Asma bien controlada; 2 días o menos con síntomas de valor mayor a 1 (definiendo síntomas con valor de 1 como ‘síntomas durante un corto periodo durante el día’), uso

de agonistas beta₂ de corta acción (ABCDa) durante menos de o hasta 2 días, y menos de o hasta en 4 ocasiones/semana, 80% o más del valor predicho del volumen espiratorio máximo matutino, sin despertares nocturnos, sin exacerbaciones y sin efectos secundarios que obliguen a cambiar el tratamiento.

##Control total del asma; sin síntomas, sin uso de ABCDA, 80% o más del valor predicho del volumen espiratorio máximo matutino, sin despertares nocturnos, sin exacerbaciones y sin efectos secundarios que obliguen a cambiar el tratamiento.

Otros dos estudios han mostrado mejorías de la función pulmonar, el porcentaje de días sin síntomas y la reducción del uso de la medicación de rescate, una dosis del corticosteroide inhalado 60% más baja con SERETIDE en comparación con la monoterapia con el corticosteroide inhalado, al mismo tiempo que se mantuvo el control de la inflamación subyacente de las vías aéreas, medida por biopsia bronquial y lavado broncoalveolar.

Otros estudios han demostrado que el tratamiento con SERETIDE mejora significativamente los síntomas del asma y la función pulmonar, y reduce el uso de la medicación de rescate en comparación con el tratamiento con los componentes individuales por sí solos y con el placebo. Los resultados del estudio GOAL demuestran que las mejorías observadas con SERETIDE en estos puntos finales se mantienen durante por lo menos 12 meses.

EPOC

Pacientes sintomáticos con EPOC sin restricciones para 10% de reversibilidad con un agonista beta₂-de corta acción:

Estudios clínicos controlados con placebo, de 6 meses de duración, han demostrado que el uso regular de Seretide en dosis de 50/250 y 50/500 microgramos, mejoró en forma rápida y significativa la función pulmonar, redujo significativamente la disnea y el uso de medicación de rescate. También hubo mejoría significativa del estado de salud. Pacientes con EPOC sintomáticos que demostraron menos de 10% de reversibilidad con un agonista beta₂-de corta acción:

Estudios clínicos controlados con placebo, de 6 y 12 meses de duración, han demostrado que el uso regular de Seretide en dosis de 50/500 microgramos, mejoró en forma rápida y significativa la función pulmonar, redujo significativamente la disnea y el uso de medicación de rescate. Durante un periodo de 12 meses, el riesgo de exacerbaciones de la EPOC y la necesidad de cursos adicionales de corticosteroides orales se redujeron significativamente. También hubo mejorías significativas del estado de salud.

Seretide de 50/500 microgramos fue eficaz en mejorar la función pulmonar, el estado de salud y reducir el riesgo de las exacerbaciones de la EPOC, tanto en fumadores como en exfumadores.

Estudio TORCH (TOWARDS a Revolution in COPD Health [Hacia una Revolución en la Salud de los Pacientes con EPOC]):

El estudio TORCH fue un estudio de 3 años de duración que se realizó para evaluar el efecto que ejerce el tratamiento con 50/500 microgramos de SERETIDE Accuhaler/Diskus dos veces al día, 50 microgramos de salmeterol en Accuhaler/Diskus dos veces al día, 500 microgramos de PF en Accuhaler/Diskus dos veces al día, o placebo, en la tasa de mortalidad por todas las causas, en pacientes que padecen EPOC. Aquellos pacientes que exhibieron una EPOC de grado moderado a severo, con un VEF₁ en la línea basal (antes de utilizar algún broncodilatador) <60% del valor normal predicho, fueron distribuidos aleatoriamente para recibir un tratamiento con medicamento doblemente ciego. Durante el estudio, se permitió que los pacientes recibieran un tratamiento ordinario de la EPOC, a excepción de otros corticoesteroides inhalados, broncodilatadores de acción prolongada y corticoesteroides sistémicos a largo plazo. En todos los pacientes se determinó el estado de supervivencia a los 3 años, independientemente del retiro de la medicación del estudio. El criterio principal de valoración fue la reducción en la tasa de mortalidad por todas las causas, a los 3 años de tratamiento con SERETIDE frente a placebo.

	Placebo N = 1524	Salmeterol 50 N = 1521	PF 500 N = 1534	SERETIDE 50/500 N = 1533
Mortalidad por todas las causas a los 3 años de tratamiento				
Número de muertes (%)	231 (15.2%)	205 (13.5%)	246 (16.0%)	193 (12.6%)
Índice de Riesgo vs Placebo (ICs) valor p	N/A	0.879 (0.73, 1.06) 0.180	1.060 (0.89, 1.27) 0.525	0.825 (0.68, 1.00) 0.052 ¹
Índice de Riesgo de SERETIDE 50/500 vs componentes (ICs) valor p	N/A	0.932 (0.77, 1.13) 0.481	0.774 (0.64, 0.93) 0.007	N/A

1. Valor p ajustado en 2 análisis provisionales sobre la comparación principal de eficacia a partir de un análisis logarítmico-ordinal estratificado por estado de tabaquismo

Durante los 3 años de tratamiento, SERETIDE redujo el riesgo de muerte en cualquier momento en 17.5%, en comparación con el placebo (Índice de Riesgo de 0.825 (IC del 95%: 0.68, 1.00, p=0.052; todos ajustados en análisis provisionales). En el grupo tratado con salmeterol, hubo una reducción de 12% en el riesgo de muerte en cualquier momento, y por cualquier causa, durante los 3 años de tratamiento, en comparación

con el grupo que recibió tratamiento con placebo ($p=0.180$), así como un aumento de 6% en el grupo tratado con PF en comparación con el placebo ($p=0.525$).

Un análisis complementario que hizo uso del modelo de Riesgos Proporcionales de Cox arrojó un índice de riesgo de 0.811 (IC del 95%: 0.670, 0.982, $p=0.031$) en la comparación de SERETIDE frente al placebo, lo cual representa una reducción de 19% en el riesgo de muerte en cualquier momento durante los 3 años de tratamiento. El modelo se ajustó a factores importantes (estado de tabaquismo, edad, género, región, VEF₁ basal e Índice de Masa Corporal). No hubo indicios de variaciones, ocasionadas por estos factores, en los efectos del tratamiento.

El porcentaje de pacientes que murieron durante los 3 años de tratamiento, debido a causas relacionadas con la EPOC, fue de 6.0% en el grupo tratado con placebo, 6.1% en el grupo tratado con salmeterol, 6.9% en el grupo tratado con PF y 4.7% en el grupo tratado con SERETIDE.

SERETIDE redujo la tasa de exacerbaciones de grado moderado a severo en 25% (IC del 95%: 19% a 31%; $p<0.001$), en comparación con el placebo. SERETIDE redujo la tasa de exacerbaciones en 12%, en comparación con el salmeterol (IC del 95%: 5% a 19%, $p=0.002$), y 9% en comparación con el PF (IC del 95%: 1% a 16%, $p=0.024$). El salmeterol y el PF redujeron significativamente las tasas de exacerbaciones en comparación con el placebo; es decir, en un 15% (IC del 95%: 7% a 22%; $p<0.001$) y 18% (IC del 95%: 11% a 24%; $p<0.001$), respectivamente.

La Calidad de Vida Relacionada con la Salud, cuantificada a través del Cuestionario Respiratorio de St George (SGRQ, por sus siglas en inglés), experimentó una mejoría con todos los tratamientos activos, en comparación con el placebo. El promedio de la mejoría observada durante los tres años de tratamiento con SERETIDE, fue de -3.1 unidades en comparación con el placebo, (IC del 95%: -4.1 a -2.1; $p<0.001$), de -2.2 unidades ($p<0.001$) en comparación con el salmeterol y de -1.2 unidades ($p=0.017$) en comparación con el PF.

Durante el periodo de tratamiento de 3 años de duración, los valores de VEF₁ fueron superiores en los sujetos tratados con SERETIDE que en los que recibieron placebo (diferencia promedio durante los 3 años de tratamiento de 92mL, IC del 95%: 75 a 108 mL; $p<0.001$). Además, SERETIDE fue más eficaz que el salmeterol o el PF en mejorar los valores de VEF₁ (diferencia promedio de 50 mL, $p<0.001$ en el grupo tratado con salmeterol y 44mL, $p<0.001$ en el grupo tratado con PF).

La probabilidad estimada durante los 3 años de padecer neumonía notificada como un efecto adverso fue de 12.3% en el grupo tratado con placebo, 13.3% en el grupo tratado con salmeterol, 18.3% en el grupo tratado con PF y 19.6% en el grupo tratado con SERETIDE (Índice de riesgo en la comparación SERETIDE frente a placebo: 1.64, IC

del 95%: 1.33 a 2.01, $p < 0.001$). No hubo aumento alguno en la tasa de muerte relacionada con neumonía; las muertes ocurridas durante el tratamiento que se adjudicaron como relacionadas principalmente con la neumonía fueron 7 en el grupo tratado con placebo, 9 en el grupo tratado con salmeterol, 13 en el grupo tratado con PF y 8 en el grupo tratado con SERETIDE. No hubo diferencias significativas en la probabilidad de ocurrencia de fracturas óseas (5.1% en el grupo que recibió placebo, 5.1% en el grupo que recibió salmeterol, 5.4% en el grupo que recibió PF y 6.3% en el grupo que recibió SERETIDE; Índice de riesgo en la comparación SERETIDE frente a placebo: 1.22, IC del 95%: 0.87 a 1.72, $p = 0.248$). La tasa de incidencia de efectos adversos de trastornos oculares, trastornos óseos y trastornos en el eje HHS fue baja y, además, no se observó diferencia alguna entre los tratamientos. En los grupos de tratamiento que recibieron salmeterol, no hubo indicios de aumentos en la tasa de incidencia de efectos adversos cardíacos.

Medicación conteniendo propionato de fluticasona en asma durante el embarazo

Se llevó a cabo un estudio epidemiológico observacional retrospectivo con cohortes utilizando registros electrónicos de salud en el Reino Unido para evaluar el riesgo de MCMs después de la exposición durante el primer trimestre por FP inhalados solos y SERETIDE relacionado con CSI no conteniendo PF. En este estudio no se incluyó placebo como comparador.

Dentro de la cohorte de asma de 5362 embarazos con exposición a CSI durante el primer trimestre, se identificaron 131 diagnosticados como MCMs; 1612 (30%) fueron expuestos a FP o SERETIDE de los cuales se identificaron 42 diagnosticados como MCMs. La proporción de probabilidad ajustada para diagnóstico de MCMs durante 1 año en mujeres con asma moderada fue 1.1 (95%IC: 0.5 – 2.3) para expuestos a PF vs no expuestos a CSI sin PF y 1.2 (95%IC: 0.7 – 2.0) para mujeres con asma de considerable a grave. No se identificó diferencia en el riesgo de MCMs después de exposición, durante el primer trimestre, a PF sola versus SERETIDE. El riesgo absoluto de MCM a través de los estratos de gravedad del asma varió de 2.0 a 2.9 por 100 embarazos expuestos a PF lo cual es comparable a los resultados de un estudio de 15,840 embarazos no expuestos a tratamiento de asma en la Base de Datos de Investigación en la Práctica General (2.8 eventos de MCM por 100 embarazos).

Mecanismo de acción:

Seretide contiene salmeterol y propionato de fluticasona, los cuales tienen diferentes modos de acción. El salmeterol protege contra los síntomas, el propionato de fluticasona mejora la función pulmonar y evita las exacerbaciones de la enfermedad. Seretide puede ofrecer un régimen más conveniente para los pacientes bajo tratamiento con administración concurrente de un beta-agonista y un corticosteroide inhalado. A continuación se discuten los respectivos mecanismos de acción de ambos fármacos:

Salmeterol:

El salmeterol es un agonista de los receptores adrenérgicos beta₂, selectivo, de acción prolongada (12 horas), con una cadena lateral larga que se fija al sitio externo del receptor.

Estas propiedades farmacológicas del salmeterol ofrecen protección más eficaz contra la broncoconstricción inducida por la histamina y producen una duración más prolongada de la broncodilatación, de por lo menos 12 horas, que las dosis recomendadas de los agonistas beta₂ convencionales de corta acción.

Las pruebas in vitro han demostrado que el salmeterol es un inhibidor potente y de acción prolongada de la liberación, en el pulmón humano, de mediadores de los mastocitos tales como histamina, leucotrienos y prostaglandina D₂.

En el hombre, el salmeterol inhibe la respuesta de fase temprana y de fase tardía a los alérgenos inhalados; esta última con una persistencia de más de 30 horas después de una sola dosis cuando el efecto broncodilatador ya no es evidente. La administración de dosis únicas de salmeterol atenúa la hiperresponsividad bronquial. Estas propiedades indican que el salmeterol tiene actividad adicional no broncodilatadora, pero su significado clínico total todavía no está claro. Este mecanismo es diferente al efecto antiinflamatorio de los corticosteroides.

Propionato de fluticasona:

El propionato de fluticasona administrado por inhalación en las dosis recomendadas tiene una potente acción antiinflamatoria glucocorticoidea en los pulmones, lo cual resulta en reducción de los síntomas y las exacerbaciones del asma, sin los efectos adversos observados cuando se administran corticosteroides en forma sistémica.

La producción diaria de las hormonas corticosuprarrenales generalmente permanece dentro de los límites normales durante el tratamiento crónico con el propionato de fluticasona inhalado, incluso con las dosis más altas recomendadas en niños y adultos. Después del cambio de otros esteroides inhalados al propionato de fluticasona, la producción diaria mejora gradualmente a pesar del uso intermitente en el pasado y en el presente de esteroides orales, lo cual demuestra el retorno de la función adrenal normal bajo el tratamiento con propionato de fluticasona inhalado. La reserva adrenal también permanece normal durante el tratamiento crónico, medida por medio de un incremento normal en una prueba de estimulación. Sin embargo, cualquier deterioro residual de la reserva adrenal resultante del tratamiento previo, puede persistir durante un tiempo considerable y se debe tener presente

CONCEPTO: Revisada la documentación, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe conservar el texto del estudio en advertencias: “La información proveniente de un estudio a gran escala realizado en Estados Unidos (SMART), el cual comparó la

seguridad de Serevent (un componente de Seretide) o de placebo, cuando fueron administrados en forma adicional a la terapia regular del paciente, mostró un incremento significativo en el número de muertes relacionadas con el asma en el grupo de pacientes que se encontraban recibiendo terapia con Serevent. La información de este estudio, sugiere que los pacientes afro-americanos bajo terapia con Serevent, podrían encontrarse bajo un riesgo mayor de desarrollar eventos respiratorios graves relacionados con el medicamento en comparación con los pacientes a los que se administró placebo. Se desconoce si este incremento se debió a factores farmacogenéticos o a otros factores. El estudio SMART no fue diseñado para determinar si el uso concurrente de corticoesteroides inhalados modifica el riesgo de experimentar muerte relacionada con el asma”

3.4.18. SERETIDE DISKUS 50/100 SERETIDE DISKUS 50/250 SERETIDE DISKUS 50/500

Expediente : 19902534/ 20013309/ 19902533
Radicado : 2016178638/ 2016178639 /2016178640
Fecha : 13/12/2016
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

- Cada suspensión para inhalación contiene 50mcg de Salmeterol y 100mg de Propionato de Fluticasona
- Cada suspensión para inhalación contiene 50mcg de Salmeterol y 250mg de Propionato de Fluticasona
- Cada suspensión para inhalación contiene 50mcg de Salmeterol y 500mg de Propionato de Fluticasona

Forma Farmacéutica: Polvo para Inhalación

Indicaciones:

Asma (enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas)

Seretide® está indicado en el tratamiento regular del asma (enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas. Esto podría incluir:

- Pacientes que reciban un tratamiento eficaz de mantenimiento con dosis de agonistas beta de acción prolongada y corticoesteroides inhalados.
- Pacientes sintomáticos que se encuentren actualmente bajo tratamiento con algún corticoesteroide inhalado.

- Pacientes bajo tratamiento periódico con algún broncodilatador que requieran corticoesteroides inhalados.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Seretide® está indicado para el tratamiento regular de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tal como bronquitis crónica y enfisema

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de sus componentes, enfermedades micóticas, bacterianas y virales del tracto respiratorio.

Contraindicaciones: Seretide se contraindica en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes.

Precauciones y advertencias: La formulación seretide accuhaler/diskus no debe utilizarse para mitigar síntomas agudos, para los cuales se requiere un agente broncodilatador de rápida acción y corta duración (p.ej., salbutamol). Se debe aconsejar a los pacientes que tengan disponible su medicamento de rescate en todo momento. El uso más frecuente de agentes broncodilatadores de acción corta, para aliviar los síntomas, indica un deterioro en el control de la enfermedad. Por tanto, los pacientes deberán ser evaluados por un médico.

El deterioro súbito y progresivo en el control del asma es potencialmente mortal, por lo cual los pacientes deberán ser evaluados por un médico. Se deberá contemplar un aumento en la dosificación de la terapia corticoesteroides. Además, cuando el régimen posológico actual de seretide® haya sido incapaz de proporcionar un control adecuado del asma, el paciente deberá ser evaluado por un médico.

Debido al riesgo de exacerbaciones, el tratamiento con seretide® no deberá suspenderse de manera abrupta en pacientes asmáticos; el régimen posológico deberá reducirse gradualmente bajo la supervisión de un médico. En pacientes que padezcan EPOC, la suspensión de la terapia podría asociarse con una descompensación sintomática, por lo cual deberá ser supervisada por un médico.

En los estudios realizados en pacientes con EPOC que recibieron tratamiento con seretide®, se produjo un aumento en la tasa de notificaciones de neumonía. Los médicos deberán instituir una vigilancia continua para evitar el posible desarrollo de neumonía en pacientes que padezcan EPOC, ya que las características clínicas de la neumonía suelen coincidir con la exacerbación de la enfermedad.

Al igual que con todos los medicamentos inhalados que contienen corticoesteroides, seretide® debe administrarse con precaución a pacientes que padezcan tuberculosis pulmonar activa o latente.

seretide® debe administrarse con precaución a pacientes con tirotoxicosis.

En algunas ocasiones se pueden observar efectos cardiovasculares, como aumentos en la tensión arterial sistólica y frecuencia cardiaca, con todos los fármacos simpaticomiméticos, especialmente cuando se administran a dosis superiores a las terapéuticas. Por esta razón, seretide® debe administrarse con precaución a los pacientes que padezcan enfermedades cardiovasculares preexistentes.

Con todos los fármacos simpaticomiméticos que se administran a dosis terapéuticas más altas, existe la posibilidad de que se produzca un decremento transitorio en las concentraciones séricas de potasio. Por tanto, seretide® debe administrarse con precaución a pacientes que sean propensos a desarrollar bajas concentraciones séricas de potasio.

Es posible que se produzcan efectos sistémicos con cualquier corticoesteroide inhalado, especialmente a dosis altas prescritas durante periodos prolongados; hay una probabilidad mucho mayor de que estos efectos se produzcan al administrar corticoesteroides orales. Entre los posibles efectos sistémicos se incluyen síndrome de cushing, características cushingoides, deterioro suprarrenal, crecimiento retardado en niños y adolescentes, disminución en la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. Por tanto, en pacientes que padezcan asma, es importante que se ajuste la dosificación de corticoesteroides inhalados a la dosis más baja con la cual se mantenga un control eficaz.

En situaciones optativas y de urgencia que puedan producir estrés, siempre debe tenerse presente la posibilidad de que se produzca un deterioro en la respuesta suprarrenal y contemplarse un tratamiento adecuado con corticoesteroides.

Se recomienda vigilar periódicamente la estatura de los niños que se encuentren bajo tratamiento prolongado con corticoesteroides inhalados.

Debido a un posible deterioro en la respuesta suprarrenal, los pacientes transferidos de una terapia con esteroides orales, a un tratamiento con propionato de fluticasona inhalado, deben recibir un cuidado especial. Además, se debe vigilar periódicamente su función corticoadrenal.

Después de introducir la terapia con propionato de fluticasona inhalado, se deberá suspender la terapia sistémica en forma gradual y exhortar a los pacientes a que porten una tarjeta de alerta que indique la posible necesidad de terapia adicional con esteroides en situaciones de estrés.

En muy raras ocasiones, se han producido notificaciones de aumentos en las concentraciones de glucemia. Esto deberá tomarse en cuenta cuando el medicamento se prescriba a pacientes con antecedentes de diabetes mellitus.

Durante su uso posterior a la comercialización, se han producido notificaciones de interacciones medicamentosas clínicamente significativas en pacientes que reciben tratamiento concomitante con propionato de fluticasona y ritonavir, dando como resultado efectos relacionados con la administración de corticoesteroides sistémicos, incluyendo síndrome de cushing y deterioro suprarrenal. Por tanto, se debe evitar el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente exceda el riesgo de experimentar efectos secundarios relacionados con la administración de corticoesteroides sistémicos.

La información proveniente de un estudio a gran escala realizado en estados unidos (smart), el cual comparó la seguridad de serevent® (un componente de seretide®) o de placebo, cuando fueron administrados en forma adicional a la terapia regular del paciente, mostró un incremento significativo en el número de muertes relacionadas con el asma en el grupo de pacientes que se encontraban recibiendo terapia con serevent®. La información de este estudio, sugiere que los pacientes afro-americanos bajo terapia con serevent®, podrían encontrarse bajo un riesgo mayor de desarrollar eventos respiratorios graves relacionados con el medicamento en comparación con los pacientes a los que se administró placebo. Se desconoce si este incremento se debió a factores farmacogenéticos o a otros factores. El estudio smart no fue diseñado para determinar si el uso concurrente de corticoesteroides inhalados modifica el riesgo de experimentar muerte relacionada con el asma.

En un estudio sobre interacciones medicamentosas, se observó que el uso concomitante de ketoconazol sistémico incrementa el grado de exposición a serevent®. Esto podría ocasionar una prolongación en el intervalo QTC. Se debe tener cuidado al coadministrar potentes inhibidores de la isoenzima CYP3A4 (p.ej., ketoconazol) con serevent®.

Como ocurre con otras terapias inhaladas, puede ocurrir broncoespasmo paradójico con un aumento inmediato de las sibilancias después de la dosificación. Esto debe tratarse inmediatamente con la administración de un broncodilatador inhalado de efecto rápido y corto. salmeterol-fp accuhaler/diskus o evohaler debe discontinuarse inmediatamente, se debe evaluar al paciente e instituir una terapia alternativa si fuera necesario.

Se han reportado reacciones adversas del tratamiento farmacológico con agonistas beta-2, tales como temblor, palpitaciones subjetivas y cefalea, pero tienden a ser transitorias y a disminuir con la regularización de la terapia.

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

- Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de Interacciones
- Modificación de Propiedades Farmacológicas
- Aprobación de Inserto Versión GDS34/IP118 de fecha 19 de Mayo de 2016

Nuevas Contraindicaciones:

Seretide se contraindica en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes

Nuevas Precauciones y Advertencias:

La formulación Seretide Accuhaler/Diskus no debe utilizarse para mitigar síntomas agudos, para los cuales se requiere un agente broncodilatador de rápida acción y corta duración (p.ej., salbutamol). Se debe aconsejar a los pacientes que tengan disponible su medicamento de rescate en todo momento.

El uso más frecuente de agentes broncodilatadores de acción corta, para aliviar los síntomas, indica un deterioro en el control de la enfermedad. Por tanto, los pacientes deberán ser evaluados por un médico.

El deterioro súbito y progresivo en el control del asma es potencialmente mortal, por lo cual los pacientes deberán ser evaluados por un médico. Se deberá contemplar un aumento en la dosificación de la terapia corticoesteroide. Además, cuando el régimen posológico actual de Seretide haya sido incapaz de proporcionar un control adecuado del asma, el paciente deberá ser evaluado por un médico.

Debido al riesgo de exacerbaciones, el tratamiento con Seretide no deberá suspenderse de manera abrupta en pacientes asmáticos; el régimen posológico deberá reducirse gradualmente bajo la supervisión de un médico. En pacientes que padezcan EPOC, la suspensión de la terapia podría asociarse con una descompensación sintomática, por lo cual deberá ser supervisada por un médico.

En los estudios realizados en pacientes con EPOC que recibieron tratamiento con SERETIDE, se produjo un aumento en la tasa de notificaciones de neumonía (véase Efectos Adversos). Los médicos deberán instituir una vigilancia continua para evitar el posible desarrollo de neumonía en pacientes que padezcan EPOC, ya que las características clínicas de la neumonía suelen coincidir con la exacerbación de la enfermedad.

Al igual que con todos los medicamentos inhalados que contienen corticoesteroides, Seretide debe administrarse con precaución a pacientes que padezcan tuberculosis pulmonar activa o latente.

Seretide debe administrarse con precaución a pacientes con tirotoxicosis.

En algunas ocasiones se pueden observar efectos cardiovasculares, como aumentos en la tensión arterial sistólica y frecuencia cardiaca, con todos los fármacos simpaticomiméticos, especialmente cuando se administran a dosis superiores a las terapéuticas. Por esta razón, SERETIDE debe administrarse con precaución a los pacientes que padezcan enfermedades cardiovasculares preexistentes.

Con todos los fármacos simpaticomiméticos que se administran a dosis terapéuticas más altas, existe la posibilidad de que se produzca un decremento transitorio en las concentraciones séricas de potasio. Por tanto, SERETIDE debe administrarse con precaución a pacientes que sean propensos a desarrollar bajas concentraciones séricas de potasio.

Es posible que se produzcan efectos sistémicos con cualquier corticoesteroide inhalado, especialmente a dosis altas prescritas durante periodos prolongados; hay una probabilidad mucho mayor de que estos efectos se produzcan al administrar corticoesteroides orales. Entre los posibles efectos sistémicos se incluyen síndrome de Cushing, características Cushingoides, deterioro suprarrenal, crecimiento retardado en niños y adolescentes, disminución en la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. Por tanto, en pacientes que padezcan asma, es importante que se ajuste la dosificación de corticoesteroides inhalados a la dosis más baja con la cual se mantenga un control eficaz.

En situaciones optativas y de urgencia que puedan producir estrés, siempre debe tenerse presente la posibilidad de que se produzca un deterioro en la respuesta suprarrenal y contemplarse un tratamiento adecuado con corticoesteroides.

Se recomienda vigilar periódicamente la estatura de los niños que se encuentren bajo tratamiento prolongado con corticoesteroides inhalados.

Debido a un posible deterioro en la respuesta suprarrenal, los pacientes transferidos de una terapia con esteroides orales, a un tratamiento con propionato de fluticasona inhalado, deben recibir un cuidado especial. Además, se debe vigilar periódicamente su función corticosuprarrenal.

Después de introducir la terapia con propionato de fluticasona inhalado, se deberá suspender la terapia sistémica en forma gradual y exhortar a los pacientes a que porten una tarjeta de alerta que indique la posible necesidad de terapia adicional con esteroides en situaciones de estrés.

En muy raras ocasiones, se han producido notificaciones de aumentos en las concentraciones de glucemia. Esto deberá tomarse en cuenta cuando el medicamento se prescriba a pacientes con antecedentes de diabetes mellitus.

Durante su uso posterior a la comercialización, se han producido notificaciones de interacciones medicamentosas clínicamente significativas en pacientes que reciben tratamiento concomitante con propionato de fluticasona y ritonavir, dando como resultado efectos relacionados con la administración de corticoesteroides sistémicos, incluyendo síndrome de Cushing y deterioro suprarrenal. Por tanto, se debe evitar el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente exceda el riesgo de experimentar efectos secundarios relacionados con la administración de corticoesteroides sistémicos.

En un estudio sobre interacciones medicamentosas, se observó que el uso concomitante de ketoconazol sistémico incrementa el grado de exposición a SEREVENT. Esto podría ocasionar una prolongación en el intervalo QTc. Se debe tener cuidado al coadministrar potentes inhibidores de la isoenzima CYP3A4 (p.ej., ketoconazol) con SEREVENT.

[# Esta información deberá ser incluida también en el marbete local en aquellos mercados en los que se encuentre aprobada la indicación para EPOC].

Como ocurre con otras terapias inhaladas, puede ocurrir broncoespasmo paradójico con un aumento inmediato de las sibilancias después de la dosificación. Esto debe tratarse inmediatamente con la administración de un broncodilatador inhalado de efecto rápido y corto. Salmeterol-FP Accuhaler/Diskus o Evohaler debe discontinuarse inmediatamente, se debe evaluar al paciente e instituir una terapia alternativa si fuera necesario.

Se han reportado reacciones adversas del tratamiento farmacológico con agonistas beta-2, tales como temblor, palpitaciones subjetivas y cefalea, pero tienden a ser transitorias y a disminuir con la regularización de la terapia.

Interacciones

Se debe evitar el uso de agentes betabloqueadores, tanto selectivos como no selectivos, a menos que existan razones convincentes para su uso.

En circunstancias normales, se alcanzan concentraciones plasmáticas bajas de propionato de fluticasona, después de la dosificación por inhalación, debido al amplio metabolismo de primer paso y al alto grado de depuración sistémica mediadas por la isoenzima 3A4 del citocromo P450 en el intestino e hígado. Por tanto, es improbable que se produzcan interacciones medicamentosas, clínicamente significativas, mediadas por el propionato de fluticasona.

En un estudio sobre interacciones medicamentosas, realizado en sujetos sanos, se demostró que el ritonavir (un inhibidor altamente potente de la isoenzima 3A4 del citocromo P450) es capaz de aumentar significativamente las concentraciones plasmáticas de propionato de fluticasona, dando como resultado una evidente reducción en las concentraciones séricas de cortisol. Durante su uso posterior a la comercialización, se han producido notificaciones de interacciones medicamentosas clínicamente significativas en pacientes que reciben tratamiento concomitante con propionato de fluticasona intranasal o inhalado y ritonavir, dando como resultado efectos relacionados con la administración de corticoesteroides sistémicos, incluyendo síndrome de Cushing y deterioro suprarrenal. Por tanto, se debe evitar el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente exceda el riesgo de experimentar efectos secundarios relacionados con la administración de corticoesteroides sistémicos.

Los estudios han demostrado que otros agentes inhibidores de la isoenzima 3A4, del citocromo P450, producen aumentos insignificantes (eritromicina) y leves (ketoconazol) en la exposición sistémica al propionato de fluticasona, sin reducciones evidentes en las concentraciones séricas de cortisol. Sin embargo, se recomienda tener cuidado al coadministrar inhibidores potentes de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (p.ej., ketoconazol), ya que existe un riesgo de que aumente el grado de exposición sistémica al propionato de fluticasona.

La coadministración de ketoconazol y SEREVENT produce un aumento significativo en el grado de exposición plasmática al salmeterol (1.4 veces la C_{max} y 15 veces el AUC), lo cual podría ocasionar una prolongación en el intervalo QTc.

Nuevas Propiedades Farmacológicas:

Farmacodinamia

Asma

Estudio Multicéntrico de Investigación de Salmeterol en Asma (SMART por sus siglas en inglés)

El Estudio Multicéntrico de Investigación de Salmeterol en Asma (SMART) fue un estudio de 28 semanas realizado en US que evaluó la seguridad de salmeterol comparado con placebo agregado a la terapia usual en sujetos adultos y adolescentes. Aunque no hubo diferencias significativas en el objetivo primario de número combinado de muertes por causa respiratorias y situaciones de riesgo de muerte por causa respiratoria, el estudio mostró un significativo aumento en las muertes relacionadas con asma en pacientes recibiendo salmeterol (13 muertes en 13,176 pacientes tratados con salmeterol versus 3 muertes en 13,179 pacientes con placebo). El estudio no fue diseñado para evaluar el impacto del uso concomitante de corticoesteroides inhalados.

Seguridad y eficacia de salmeterol-PF versus PF solo en asma

Se condujeron dos estudios multicéntricos de 26 semanas para comparar la seguridad y eficacia de salmeterol-PF versus PF solo, uno en sujetos adultos y adolescentes (estudio AUSTRI), y el otro en sujetos pediátricos de 4-11 años de edad (estudio VESTRI). En ambos estudios, los sujetos randomizados tuvieron asma moderada a grave persistente con historia de hospitalizaciones relacionadas con asma o exacerbación de asma durante año previo. El objetivo primario de cada estudio fue determinar si la adición de LABA a la terapia de ICS (salmeterol-PF) no es inferior a ICS (PF) solo en términos de riesgo de eventos de asma graves relacionados (hospitalización relacionada con asma, entubación endotraqueal, y muerte). Un objetivo de eficacia secundario de estos estudios fue evaluar si ICS/LABA (salmeterol-PF) fue superior a la terapia con ICS solo (PF) en términos de exacerbación grave de asma (definida como deterioro del asma requiriendo del uso de corticoesteroides sistémicos durante al menos 3 días o una hospitalización o una visita para atención en urgencias debido a que su asma requirió corticoesteroides sistémicos).

Un total de 11,679 y 6,208 sujetos fueron aleatorizados y recibieron tratamiento en los estudios AUSTRI y VESTRI, respectivamente. Para el objetivo primario de seguridad, se logró la no inferioridad en ambos estudios (véase la Tabla siguiente).

Eventos Graves Relacionados con Asma en los Estudios de 26 Semanas AUSTRI y VESTRI

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-PF (n = 5,834)	P Solo (n = 5,845)	Salmeterol-PF (n = 3,107)	PF Solo (n = 3,101)
Objetivo Compuesto (Hospitalización relacionada con asma, intubación endotraqueal, o muerte)	34 (0.6%)	33 (0.6%)	27 (0.9%)	21 (0.7%)

Índice de Riesgo Salmeterol-PF/PF (95% IC)	1.029 (0.638-1.662) ^a		1.285 (0.726-2.272) ^b	
Muerte	0	0	0	0
Hospitalización relacionada con asma	34	33	27	21
Intubación endotraqueal	0	2	0	0

^a Si la estimación del IC 95 % superior resultante para el riesgo relativo fue menor de 2.0, entonces se concluyó la no inferioridad.

^b Si la estimación del IC 95 % superior resultante para el riesgo relativo fue menor de 2.675, entonces se concluyó la no inferioridad.

Para el objetivo secundario de eficacia, se observó en ambos estudios reducción del tiempo para la primera exacerbación del asma para salmeterol-PF en comparación con PF, sin embargo solamente en AUSTRI fue estadísticamente significativo:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-PF (n = 5,834)	PF Solo (n = 5,845)	Salmeterol-PF (n = 3,107)	FP Solo (n = 3,101)
Número de sujetos con una exacerbación de asma	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Índice de Riesgo Salmeterol-PF/PF (95% IC)	0.787 (0.698, 0.888)		0.859 (0.729, 1.012)	

Estudio de doce meses

En un estudio a gran escala de doce meses de duración (Logrando un Control Óptimo del Asma [Gaining Optimal Asthma Control], GOAL), realizado en 3416 pacientes asmáticos, se compararon los perfiles de eficacia y seguridad de SERETIDE frente a una monoterapia con un corticoesteroide inhalado, en lo concerniente al logro de niveles predefinidos de control del asma. El régimen de tratamiento se aumentó progresivamente cada 12 semanas, hasta que se logró un ^{###}‘Control total’ o se alcanzó la dosis más alta del fármaco del estudio. Uno de los requisitos era que el control se

mantuviera durante cuando menos 7 de las últimas 8 semanas de tratamiento. En el estudio se demostró que:

71% de los pacientes tratados con SERETIDE logró un asma #‘Bien controlada’, en comparación con 59% de los pacientes tratados con la monoterapia con corticoesteroides inhalados.

41% de los pacientes tratados con SERETIDE logró un ##‘Control total’ del asma, en comparación con 28% de los pacientes tratados con la monoterapia con corticoesteroides inhalados.

Estos efectos se observaron en una etapa más temprana del tratamiento con SERETIDE, en comparación con la monoterapia con corticoesteroides inhalados, y a una dosificación más baja del corticoesteroide inhalado.

En el estudio GOAL también se demostró que:

La tasa de exacerbaciones fue 29% más baja con el tratamiento con SERETIDE que con la monoterapia con corticoesteroides inhalados.

El logro de un asma ‘Bien controlada’ y ‘Totalmente controlada’ mejoró la Calidad de Vida (CdV). El 61% de los pacientes notificó un deterioro mínimo o nulo en la CdV, cuantificado mediante un cuestionario específico para evaluar la calidad de vida de los pacientes asmáticos, después de administrar el tratamiento con SERETIDE, en comparación con un 8% en la línea basal.

#Asma bien controlada; 2 días o menos con síntomas de valor mayor a 1 (definiendo síntomas con valor de 1 como ‘síntomas durante un corto periodo durante el día’), uso de agonistas beta₂ de corta acción (ABCD) durante menos de o hasta 2 días, y menos de o hasta en 4 ocasiones/semana, 80% o más del valor predicho del volumen espiratorio máximo matutino, sin despertares nocturnos, sin exacerbaciones y sin efectos secundarios que obliguen a cambiar el tratamiento.

##Control total del asma; sin síntomas, sin uso de agonistas beta de acción corta, o igual o más del 80% del valor predicho del volumen espiratorio máximo matutino, sin despertares nocturnos, ni exacerbaciones, ni efectos secundarios que condujeran a un cambio en el tratamiento.

En dos estudios ulteriores, se han demostrado mejoras en la función pulmonar y en el porcentaje de días libres de síntomas, así como una reducción en el uso de medicamentos de rescate, a una dosis de corticoesteroides inhalados 60% menor con SERETIDE, en comparación con la monoterapia con corticoesteroides inhalados, manteniendo al mismo tiempo el control de la inflamación subyacente de las vías respiratorias, cuantificada mediante una biopsia bronquial y un lavado broncoalveolar. Estudios adicionales han demostrado que el tratamiento con SERETIDE mejora significativamente los síntomas asmáticos y la función pulmonar, y reduce el uso de

medicamentos de rescate, en comparación con las monoterapias con los componentes individuales y el placebo. Los resultados obtenidos del estudio GOAL demuestran que las mejoras observadas con la administración de SERETIDE, en estos criterios de valoración, se mantienen durante un periodo de cuando menos 12 meses.

EPOC

Pacientes sintomáticos con EPOC sin restricción a una reversibilidad de 10% a un agonista beta₂ de acción corta:

En estudios clínicos controlados con placebo, realizados durante 6 meses, se ha demostrado que el uso periódico de Seretide, tanto de 50/250 microgramos como de 50/500 microgramos, mejora rápida y significativamente la función pulmonar, y reduce significativamente la tasa de incidencia de disnea y el uso de medicamentos de rescate. También se observaron mejoras significativas en el estado de salud.

Pacientes sintomáticos con EPOC que demostraron una reversibilidad menor de 10% a un agonista beta₂ de acción corta:

En estudios clínicos controlados con placebo, realizados durante 6 y 12 meses, se ha demostrado que el uso periódico de Seretide 50/500 microgramos mejora rápida y significativamente la función pulmonar, y reduce significativamente la tasa de incidencia de disnea y el uso de medicamentos de rescate. A lo largo de un periodo de 12 meses, se redujo significativamente el riesgo de experimentar exacerbaciones de la EPOC, así como la necesidad de instituir ciclos adicionales de tratamiento con corticoesteroides orales. También se observaron mejoras significativas en el estado de salud.

La formulación Seretide 50/500 microgramos fue eficaz para mejorar la función pulmonar y el estado de salud, y para reducir el riesgo de experimentar exacerbaciones de la EPOC, tanto en fumadores actuales como en exfumadores.

Estudio TORCH (TOWARDS a Revolution in COPD Health [Hacia una Revolución en la Salud de los Pacientes con EPOC]):

El estudio TORCH fue un estudio de 3 años de duración que se realizó para evaluar el efecto que ejerce el tratamiento con 50/500 microgramos de SERETIDE Accuhaler/Diskus dos veces al día, 50 microgramos de salmeterol en Accuhaler/Diskus dos veces al día, 500 microgramos de PF en Accuhaler/Diskus dos veces al día, o placebo, en la tasa de mortalidad por todas las causas, en pacientes que padecen EPOC. Aquellos pacientes que exhibieron una EPOC de grado moderado a severo, con un VEF₁ en la línea basal (antes de utilizar algún broncodilatador) <60% del valor normal predicho, fueron distribuidos aleatoriamente para recibir un tratamiento con medicamento doblemente ciego. Durante el estudio, se permitió que los pacientes recibieran un tratamiento ordinario de la EPOC, a excepción de otros corticoesteroides inhalados, broncodilatadores de acción prolongada y corticoesteroides sistémicos a largo plazo. En todos los pacientes se determinó el estado de supervivencia a los 3

años, independientemente del retiro de la medicación del estudio. El criterio principal de valoración fue la reducción en la tasa de mortalidad por todas las causas, a los 3 años de tratamiento con SERETIDE frente a placebo.

	Placebo N = 1524	Salmeterol 50 N = 1521	PF 500 N = 1534	SERETIDE 50/500 N = 1533
Mortalidad por todas las causas a los 3 años de tratamiento				
Número de muertes (%)	231 (15.2%)	205 (13.5%)	246 (16.0%)	193 (12.6%)
Índice de Riesgo vs Placebo (ICs) valor p	N/A	0.879 (0.73, 1.06) 0.180	1.060 (0.89, 1.27) 0.525	0.825 (0.68, 1.00) 0.052 ¹
Índice de Riesgo de SERETIDE 50/500 vs componentes (ICs) valor p	N/A	0.932 (0.77, 1.13) 0.481	0.774 (0.64, 0.93) 0.007	N/A

1. Valor p ajustado en 2 análisis provisionales sobre la comparación principal de eficacia a partir de un análisis logarítmico-ordinal estratificado por estado de tabaquismo

Durante los 3 años de tratamiento, SERETIDE redujo el riesgo de muerte en cualquier momento en 17.5%, en comparación con el placebo (Índice de Riesgo de 0.825 (IC del 95%: 0.68, 1.00, $p=0.052$; todos ajustados en análisis provisionales). En el grupo tratado con salmeterol, hubo una reducción de 12% en el riesgo de muerte en cualquier momento, y por cualquier causa, durante los 3 años de tratamiento, en comparación con el grupo que recibió tratamiento con placebo ($p=0.180$), así como un aumento de 6% en el grupo tratado con PF en comparación con el placebo ($p=0.525$).

Un análisis complementario que hizo uso del modelo de Riesgos Proporcionales de Cox arrojó un índice de riesgo de 0.811 (IC del 95%: 0.670, 0.982, $p=0.031$) en la comparación de SERETIDE frente al placebo, lo cual representa una reducción de 19% en el riesgo de muerte en cualquier momento durante los 3 años de tratamiento. El modelo se ajustó a factores importantes (estado de tabaquismo, edad, género, región, VEF₁ basal e Índice de Masa Corporal). No hubo indicios de variaciones, ocasionadas por estos factores, en los efectos del tratamiento.

El porcentaje de pacientes que murieron durante los 3 años de tratamiento, debido a causas relacionadas con la EPOC, fue de 6.0% en el grupo tratado con placebo, 6.1% en el grupo tratado con salmeterol, 6.9% en el grupo tratado con PF y 4.7% en el grupo tratado con SERETIDE.

SERETIDE redujo la tasa de exacerbaciones de grado moderado a severo en 25% (IC del 95%: 19% a 31%; $p<0.001$), en comparación con el placebo. SERETIDE redujo la tasa de exacerbaciones en 12%, en comparación con el salmeterol (IC del 95%: 5% a

19%, $p=0.002$), y 9% en comparación con el PF (IC del 95%: 1% a 16%, $p=0.024$). El salmeterol y el PF redujeron significativamente las tasas de exacerbaciones en comparación con el placebo; es decir, en un 15% (IC del 95%: 7% a 22%; $p<0.001$) y 18% (IC del 95%: 11% a 24%; $p<0.001$), respectivamente.

La Calidad de Vida Relacionada con la Salud, cuantificada a través del Cuestionario Respiratorio de St George (SGRQ, por sus siglas en inglés), experimentó una mejoría con todos los tratamientos activos, en comparación con el placebo. El promedio de la mejoría observada durante los tres años de tratamiento con SERETIDE, fue de -3.1 unidades en comparación con el placebo, (IC del 95%: -4.1 a -2.1; $p<0.001$), de -2.2 unidades ($p<0.001$) en comparación con el salmeterol y de -1.2 unidades ($p=0.017$) en comparación con el PF.

Durante el periodo de tratamiento de 3 años de duración, los valores de VEF_1 fueron superiores en los sujetos tratados con SERETIDE que en los que recibieron placebo (diferencia promedio durante los 3 años de tratamiento de 92mL, IC del 95%: 75 a 108 mL; $p<0.001$). Además, SERETIDE fue más eficaz que el salmeterol o el PF en mejorar los valores de VEF_1 (diferencia promedio de 50 mL, $p<0.001$ en el grupo tratado con salmeterol y 44mL, $p<0.001$ en el grupo tratado con PF).

La probabilidad estimada durante los 3 años de padecer neumonía notificada como un efecto adverso fue de 12.3% en el grupo tratado con placebo, 13.3% en el grupo tratado con salmeterol, 18.3% en el grupo tratado con PF y 19.6% en el grupo tratado con SERETIDE (Índice de riesgo en la comparación SERETIDE frente a placebo: 1.64, IC del 95%: 1.33 a 2.01, $p<0.001$). No hubo aumento alguno en la tasa de muerte relacionada con neumonía; las muertes ocurridas durante el tratamiento que se adjudicaron como relacionadas principalmente con la neumonía fueron 7 en el grupo tratado con placebo, 9 en el grupo tratado con salmeterol, 13 en el grupo tratado con PF y 8 en el grupo tratado con SERETIDE. No hubo diferencias significativas en la probabilidad de ocurrencia de fracturas óseas (5.1% en el grupo que recibió placebo, 5.1% en el grupo que recibió salmeterol, 5.4% en el grupo que recibió PF y 6.3% en el grupo que recibió SERETIDE; Índice de riesgo en la comparación SERETIDE frente a placebo: 1.22, IC del 95%: 0.87 a 1.72, $p=0.248$). La tasa de incidencia de efectos adversos de trastornos oculares, trastornos óseos y trastornos en el eje HHS fue baja y, además, no se observó diferencia alguna entre los tratamientos. En los grupos de tratamiento que recibieron salmeterol, no hubo indicios de aumentos en la tasa de incidencia de efectos adversos cardíacos.

Medicación conteniendo propionato de fluticasona en asma durante el embarazo
Se llevó a cabo un estudio epidemiológico observacional retrospectivo con cohortes utilizando registros electrónicos de salud en el Reino Unido para evaluar el riesgo de MCMs después de la exposición durante el primer trimestre por FP inhalados solos y SERETIDE relacionado con CSI no conteniendo PF. En este estudio no se incluyó placebo como comparador.

Dentro de la cohorte de asma de 5362 embarazos con exposición a CSI durante el primer trimestre, se identificaron 131 diagnosticados como MCMs; 1612 (30%) fueron expuestos a PF o SERETIDE de los cuales se identificaron 42 diagnosticados como MCMs. La proporción de probabilidad ajustada para diagnóstico de MCMs durante 1 año en mujeres con asma moderada fue 1.1 (95%IC: 0.5 – 2.3) para expuestos a PF vs no expuestos a CSI sin PF y 1.2 (95%IC: 0.7 – 2.0) para mujeres con asma de considerable a grave. No se identificó diferencia en el riesgo de MCMs después de exposición, durante el primer trimestre, a PF sola versus SERETIDE. El riesgo absoluto de MCM a través de los estratos de gravedad del asma varió de 2.0 a 2.9 por 100 embarazos expuestos a PF lo cual es comparable a los resultados de un estudio de 15,840 embarazos no expuestos a tratamiento de asma en la Base de Datos de Investigación en la Práctica General (2.8 eventos de MCM por 100 embarazos).

CONCEPTO: Revisada la documentación, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe conservar el texto del estudio en advertencias: “La información proveniente de un estudio a gran escala realizado en Estados Unidos (SMART), el cual comparó la seguridad de Serevent (un componente de Seretide) o de placebo, cuando fueron administrados en forma adicional a la terapia regular del paciente, mostró un incremento significativo en el número de muertes relacionadas con el asma en el grupo de pacientes que se encontraban recibiendo terapia con Serevent. La información de este estudio, sugiere que los pacientes afro-americanos bajo terapia con Serevent, podrían encontrarse bajo un riesgo mayor de desarrollar eventos respiratorios graves relacionados con el medicamento en comparación con los pacientes a los que se administró placebo. Se desconoce si este incremento se debió a factores farmacogenéticos o a otros factores. El estudio SMART no fue diseñado para determinar si el uso concurrente de corticoesteroides inhalados modifica el riesgo de experimentar muerte relacionada con el asma”

3.4.19. GRACIAL® COMPRIMIDOS

Expediente : 19973516
 Radicado : 2016169327
 Fecha : 25/11/2016
 Interesado : Aspen Colombiana S.A.S.

Composición:

Cada comprimido azul contiene: Desogestrel 0.025 mg, Etinilestradiol 0.040 mg.

Cada comprimido blanco contiene: Desogestrel 0.125 mg, Etinilestradiol 0.030 mg.

Forma Farmacéutica: Comprimido

Indicaciones: Anticonceptivo hormonal, tratamiento del acné vulgar leve a moderado.

Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicado en pacientes con trombosis venosa o arterial existente o antecedentes de la misma, embolismo pulmonar, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular. Síntomas premonitores existentes de una trombosis o antecedentes de los mismos. Historia de migraña con síntomas neurológicos focales. Diabetes mellitus con alteraciones vasculares. Alteraciones hepáticas graves existentes o antecedentes de las mismas, mientras los valores de la función hepática no hayan vuelto a ser normales. Cirugía mayor con inmovilización prolongada. Pankreatitis o historia de la misma, si se asocian con hipertrigliceridemia severa. Síndromes de rotor y de Dubin Johnson. Tumores hepáticos existentes o antecedentes de los mismos (malignos o benignos). Existencia o sospecha de neoplasias de los órganos genitales o cáncer de mama, si son dependientes de esteroides sexuales. Hemorragias vaginales sin diagnosticar. Hiperplasia endometrial. Existencia o sospecha de embarazo. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.

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

- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias en la Información Para Prescribir
- Aprobación del Inserto e Información Para Prescribir Versión 08-2016

Nuevas Contraindicaciones,

No deberán utilizarse los anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) en presencia de alguna de las condiciones enumeradas a continuación. Si apareciera alguna de las condiciones citadas por primera vez durante el uso de anticonceptivos hormonales combinados, deberá interrumpirse inmediatamente la administración del producto

- Presencia o historia de trombosis venosa (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar).
- Presencia o antecedentes de trombosis arterial (infarto miocárdico, accidente cerebrovascular) o condiciones prodrómicas (por ejemplo: ataque isquémico transitorio, angina pectoris).
- Predisposición conocida para trombosis venosa o arterial, como resistencia proteína C activada (APC), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos.

- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales. (Ver sección 4.4.1.)
- Diabetes mellitus con compromiso vascular.
- La presencia de un factor severo o múltiples factores de riesgo de trombosis venosa o arterial puede también constituir una contraindicación. (Ver sección 4.4.1.).
- Cirugía mayor con inmovilización prolongada (ver sección 4.4).
- Pancreatitis o historia de la misma, si se asocian con hipertrigliceridemia severa.
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática severa, en tanto los valores de las pruebas de función hepática no hayan retornado a los niveles normales.
- Síndromes de Rotor y de Dubin Johnson.
- Presencia o historia de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Condiciones malignas conocidas o sospechadas influidas por los esteroides sexuales (p.ej., de los órganos genitales o de los senos).
- Sangrado vaginal no diagnosticado.
- Hiperplasia endometrial.
- Embarazo confirmado o sospechado.
- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de GRACIAL®.

Gracial está contraindicado en su uso con la combinación de régimen de medicamentos para Hepatitis C, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, con o sin Dasabuvir

Nuevas precauciones y Advertencias:

c) Hepatitis C

Durante los ensayos clínicos usando el régimen de medicamentos combinados para el Virus de la Hepatitis C, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, con y sin dasabuvir, se encontraron elevaciones de la enzima Alanina Aminotransferasa-ALT mayores a cinco veces de los límites normales superiores (LNS) en mujeres que estaban usando medicamentos con contenido de etinilestradiol como AOCs. El uso de Gracial debe ser discontinuado previo al inicio de la terapia con el régimen de medicamentos combinados ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, con y sin dasabuvir. El uso de Gracial puede ser reiniciado aproximadamente dos semanas posteriores, luego de haber completado el tratamiento con el régimen de drogas combinado.

Nuevas Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:
Interacciones

Nota: La información para prescribir de los medicamentos concomitantes debe ser consultada para identificar posibles interacciones potenciales.

Las interacciones entre los anticonceptivos orales y otros productos medicinales pueden llevar a sangrados por privación y/o a falla de los anticonceptivos orales. Las siguientes interacciones han sido reportadas en la literatura:

Metabolismo hepático: Pueden ocurrir interacciones con productos medicinales o herbolarios que inducen las enzimas microsomales, específicamente la enzima citocromo P450 (CYP), lo cual puede conducir a una depuración aumentada, reduciendo la concentración plasmática de las hormonas sexuales y pueden reducir la efectividad de los contraceptivos orales combinados, incluyendo a Gracial. Estos productos incluyen fenitoina, fenobarbital, primidona, bosentán, carbamazepina, rifampicina, y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, algunos inhibidores de la proteasa del VIH (Ej. ritonavir) e inhibidores no-nucleósidos de la transcriptasa reversa (Ej. efavirenz) y productos que contienen la Hierba de San Juan). La inducción enzimática puede ocurrir luego de pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se observa generalmente dentro de pocas semanas. Luego que se descontinúa la terapia con la droga, la inducción enzimática puede durar aproximadamente por 28 días.

Cuando se administra con otros contraceptivos hormonales, muchas combinaciones de los inhibidores de la proteasa del VIH (Ej. nelfinavir) e inhibidores no-nucleósidos de la transcriptasa reversa (Ej. nevirapina) y/o combinaciones con productos medicinales para el virus de la Hepatitis C (VHC) (Ej. boceprevir, telaprevir), pueden inducir incrementos o disminuciones en las concentraciones plasmáticas de progestinas, incluyendo etonogestrel, el metabolito activo del desogestrel, o estrógenos. El efecto neto de estos cambios puede llegar a ser clínicamente significativo, en algunos casos. Las mujeres en tratamiento con cualquiera de los medicamentos o productos herbolarios que inducen actividad enzimática, mencionados en las secciones de arriba, deberán ser advertidos que la eficacia de Gracial puede reducirse. Un método de barrera deberá ser utilizado en adición a Gracial durante la administración de productos medicinales inductores de enzimas, y durante los 28 días posteriores a la discontinuación del producto medicinal inductor de enzimas hepáticas.

Si la administración concomitante de drogas se extiende posterior a la terminación de las tabletas en el empaque de anticonceptivos orales combinados-AOC que se está usando, el siguiente empaque de AOC debe ser empezado inmediatamente, sin el intervalo libre de consumo de tabletas.

Para las mujeres con terapia a largo plazo con productos medicinales inductores de enzimas microsomales, un método anticonceptivo alternativo que no se altere por productos medicinales inductores de enzimas microsomales debe ser considerado. La administración concomitante de inhibidores poderosos del CYP3A4 (Ej. ketoconazol, itraconazol, claritromicina), o moderados (ej. fluconazol, diltiazem, eritromicina), pueden

incrementar las concentraciones séricas de los estrógenos o progestágenos, incluyendo al etonogestrel, el metabolito activo del desogestrel.

Los anticonceptivos orales pueden afectar el metabolismo de otros medicamentos. De acuerdo a esto, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden ser aumentadas (por ej., ciclosporina) o disminuidas (por ej., lamotrigina).

Durante los ensayos clínicos usando el régimen de drogas combinadas para el Virus de la Hepatitis C, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, con y sin dasabuvir, se encontraron elevaciones de la enzima Alanina aminotransferasa-ALT mayores a cinco veces de los límites normales superiores (LNS) en mujeres que estaban usando medicamentos con contenido de etinilestradiol como AOCs. El uso de Gracial debe ser discontinuado previo al inicio de la terapia con el régimen de medicamentos combinados ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, con o sin dasabuvir. El uso de Gracial puede ser reiniciado aproximadamente dos semanas posteriores, luego de haber completado el tratamiento con el régimen de medicamentos combinado.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias**
- **Inserto e Información Para Prescribir Versión 08-2016**

Nuevas Contraindicaciones:

No deberán utilizarse los anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) en presencia de alguna de las condiciones enumeradas a continuación. Si apareciera alguna de las condiciones citadas por primera vez durante el uso de anticonceptivos hormonales combinados, deberá interrumpirse inmediatamente la administración del producto

- **Presencia o historia de trombosis venosa (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar).**
- **Presencia o antecedentes de trombosis arterial (infarto miocárdico, accidente cerebrovascular) o condiciones prodrómicas (por ejemplo: ataque isquémico transitorio, angina pectoris).**
- **Predisposición conocida para trombosis venosa o arterial, como resistencia proteína C activada (APC), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos.**
- **Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.**
- **Diabetes mellitus con compromiso vascular.**

- La presencia de un factor severo o múltiples factores de riesgo de trombosis venosa o arterial puede también constituir una contraindicación.
- Cirugía mayor con inmovilización prolongada (ver sección 4.4).
- Pancreatitis o historia de la misma, si se asocian con hipertrigliceridemia severa.
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática severa, en tanto los valores de las pruebas de función hepática no hayan retornado a los niveles normales.
- Síndromes de Rotor y de Dubin Johnson.
- Presencia o historia de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Condiciones malignas conocidas o sospechadas influidas por los esteroides sexuales (p.ej., de los órganos genitales o de los senos).
- Sangrado vaginal no diagnosticado.
- Hiperplasia endometrial.
- Embarazo confirmado o sospechado.
- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de GRACIAL®.

Gracial está contraindicado en su uso con la combinación de régimen de medicamentos para Hepatitis C, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, con o sin Dasabuvir

Nuevas precauciones y Advertencias:

d) Hepatitis C

Durante los ensayos clínicos usando el régimen de medicamentos combinados para el Virus de la Hepatitis C, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, con y sin dasabuvir, se encontraron elevaciones de la enzima Alanina Aminotransferasa-ALT mayores a cinco veces de los límites normales superiores (LNS) en mujeres que estaban usando medicamentos con contenido de etinilestradiol como AOCs. El uso de Gracial debe ser discontinuado previo al inicio de la terapia con el régimen de medicamentos combinados ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, con y sin dasabuvir. El uso de Gracial puede ser reiniciado aproximadamente dos semanas posteriores, luego de haber completado el tratamiento con el régimen de drogas combinado.

Nuevas Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción: Interacciones

Nota: La información para prescribir de los medicamentos concomitantes debe ser consultada para identificar posibles interacciones potenciales.

Las interacciones entre los anticonceptivos orales y otros productos medicinales pueden llevar a sangrados por privación y/o a falla de los anticonceptivos orales. Las siguientes interacciones han sido reportadas en la literatura:

Metabolismo hepático: Pueden ocurrir interacciones con productos medicinales o herbolarios que inducen las enzimas microsomales, específicamente la enzima citocromo P450 (CYP), lo cual puede conducir a una depuración aumentada, reduciendo la concentración plasmática de las hormonas sexuales y pueden reducir la efectividad de los contraceptivos orales combinados, incluyendo a Gracial. Estos productos incluyen fenitoina, fenobarbital, primidona, bosentan, carbamazepina, rifampicina, y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, algunos inhibidores de la proteasa del VIH (Ej. ritonavir) e inhibidores no-nucleósidos de la transcriptasa reversa (Ej. efavirenz) y productos que contienen la Hierba de San Juan). La inducción enzimática puede ocurrir luego de pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se observa generalmente dentro de pocas semanas. Luego que se descontinúa la terapia con la droga, la inducción enzimática puede durar aproximadamente por 28 días.

Cuando se administra con otros contraceptivos hormonales, muchas combinaciones de los inhibidores de la proteasa del VIH (Ej. nelfinavir) e inhibidores no-nucleósidos de la transcriptasa reversa (Ej. nevirapina) y/o combinaciones con productos medicinales para el virus de la Hepatitis C (VHC) (Ej. boceprevir, telaprevir), pueden inducir incrementos o disminuciones en las concentraciones plasmáticas de progestinas, incluyendo etonogestrel, el metabolito activo del desogestrel, o estrógenos. El efecto neto de estos cambios puede llegar a ser clínicamente significativo, en algunos casos. Las mujeres en tratamiento con cualquiera de los medicamentos o productos herbolarios que inducen actividad enzimática, mencionados en las secciones de arriba, deberán ser advertidos que la eficacia de Gracial puede reducirse. Un método de barrera deberá ser utilizado en adición a Gracial durante la administración de productos medicinales inductores de enzimas, y durante los 28 días posteriores a la discontinuación del producto medicinal inductor de enzimas hepáticas.

Si la administración concomitante de drogas se extiende posterior a la terminación de las tabletas en el empaque de anticonceptivos orales combinados-AOC que se está usando, el siguiente empaque de AOC debe ser empezado inmediatamente, sin el intervalo libre de consumo de tabletas.

Para las mujeres con terapia a largo plazo con productos medicinales inductores de enzimas microsomales, un método anticonceptivo alternativo que no se altere por productos medicinales inductores de enzimas microsomales debe ser considerado.

La administración concomitante de inhibidores poderosos del CYP3A4 (Ej. ketoconazol, itraconazol, claritromicina), o moderados (ej. fluconazol, diltiazem, eritromicina), pueden incrementar las concentraciones séricas de los estrógenos o progestágenos, incluyendo al etonogestrel, el metabolito activo del desogestrel.

Los anticonceptivos orales pueden afectar el metabolismo de otros medicamentos. De acuerdo a esto, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden ser aumentadas (por ej., ciclosporina) o disminuidas (por ej., lamotrigina).

Durante los ensayos clínicos usando el régimen de drogas combinadas para el Virus de la Hepatitis C, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, con y sin dasabuvir, se encontraron elevaciones de la enzima Alanina aminotransferasa-ALT mayores a cinco veces de los límites normales superiores (LNS) en mujeres que estaban usando medicamentos con contenido de etinilestradiol como AOCs. El uso de Gracial debe ser discontinuado previo al inicio de la terapia con el régimen de medicamentos combinados ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, con o sin dasabuvir. El uso de Gracial puede ser reiniciado aproximadamente dos semanas posteriores, luego de haber completado el tratamiento con el régimen de medicamentos combinado.

3.4.20. XALACOM GOTAS OFTÁLMICAS

Expediente : 19918936
 Radicado : 2016171418
 Fecha : 29/11/2016
 Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada 1 mL contiene latanoprost 50 mcg, timolol maleato 6.83 mg equivalente a timolol 5 mg

Forma Farmacéutica: Solución oftálmica

Indicaciones: Tratamiento del glaucoma o la hipertensión intraocular en una sola administración tópica al día para disminuir la presión intraocular y preservar la visión.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a Latanoprost, maleato de timolol o cualquier otro componente del producto. Enfermedad reactiva de la vía aérea, incluyendo asma bronquial, antecedentes de asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa.

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

- Modificación en Contraindicaciones y advertencias
- Aprobación de la IPP basada en CDS versión 6.0 de Septiembre 01 de 2016

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a latanoprost, maleato de timolol o cualquier otro componente del producto. Enfermedad reactiva de la vía aérea, incluyendo asma bronquial, antecedentes de asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa. Bradicardia sinusal, síndrome de enfermedad del nodo sinusal, bloqueo sino-atrial, bloqueo atrioventricular de segundo o tercer grado no controlado con marcapasos, insuficiencia cardíaca manifiesta o choque cardiogénico.

Nuevas Advertencias especiales y precauciones para su uso:

Adminístrese con precaución en pacientes con diabetes y enfermedades vasculares periféricas

Latanoprost:

Cambios en la pigmentación del iris

Latanoprost puede aumentar gradualmente el pigmento café del iris. El cambio de color del ojo es debido al aumento del contenido de melanina en los melanocitos estromales del iris, en lugar de un aumento en el número de melanocitos.

Existe el potencial de heterocromia en pacientes que reciben tratamiento unilateral.

Cambios en párpados y en pestañas: Se ha reportado oscurecimiento en la piel del párpado, que puede ser reversible, en asociación con el uso de latanoprost.

Latanoprost puede cambiar gradualmente las pestañas y el vello en el ojo tratado; estos cambios incluyen aumento en la longitud, espesor, pigmentación y número de pestañas o vellos y crecimiento sin dirección de las pestañas. Los cambios en las pestañas son reversibles al discontinuar el tratamiento.

Edema macular: Se ha reportado edema macular, incluyendo edema macular cistoide, durante el tratamiento con latanoprost. Estos reportes han ocurrido principalmente en pacientes afáquicos, en pacientes pseudoafáquicos con cápsula de lente posterior desgarrada, o en pacientes con factores de riesgo conocidos para edema macular. Se recomienda tener precaución cuando se utilice latanoprost en estos pacientes.

Glaucoma: No existe experiencia documentada con latanoprost-timolol en glaucoma inflamatorio, neovascular, glaucoma crónico de ángulo cerrado, en glaucoma de ángulo abierto de pacientes pseudofáquicos y en glaucoma pigmentario. Por lo tanto se recomienda que latanoprost-timolol deba utilizarse con precaución en estas condiciones hasta que se obtenga mayor experiencia.

Queratitis herpética: Latanoprost debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de queratitis herpética y debe evitarse en casos de queratitis por herpes simple y activo en pacientes con antecedentes de queratitis herpética recurrente asociada específicamente con análogos de la prostaglandina

Maleato de Timolol:

Reacciones cardiovasculares y respiratorias

Con su administración tópica pueden ocurrir las mismas reacciones adversas encontradas con la administración sistémica de agentes bloqueadores beta-adrenérgicos. Los pacientes con una historia de enfermedad cardíaca severa deberán ser monitoreados estrechamente para signos de insuficiencia cardíaca.

Hipoglicemia

Los agentes bloqueadores beta adrenérgicos pueden aumentar el efecto hipoglucémico de agentes utilizados para tratar la diabetes, y pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglicemia. Estos deberán ser utilizados con precaución en pacientes con hipoglicemia espontánea o diabetes (especialmente aquellos con diabetes lábil), que están recibiendo insulina o agentes hipoglucémicos orales.

Hipertiroidismo

La terapia con agentes bloqueadores beta adrenérgicos pueden enmascarar ciertos signos y síntomas de hipertiroidismo. El retiro abrupto de la terapia puede precipitar un empeoramiento de esta condición.

Reacciones de hipersensibilidad:

Cuando se trata con agentes bloqueadores beta adrenérgicos, los pacientes con una historia de atopia o reacción anafiláctica severa a una variedad de alérgenos, pueden ser más reactivos a retos repetidos con dichos alérgenos. Estos pueden no tener respuesta a las dosis normales de epinefrina utilizadas para tratar reacciones anafilácticas.

Miastenia gravis:

Se ha reportado que el maleato de timolol raramente aumenta la debilidad muscular en algunos pacientes con miastenia gravis o síntomas miasténicos (como diplopía, ptosis, debilidad generalizada).

Desprendimiento coroidal y enfermedades de la cornea:

Se ha reportado separación coroidal después de procedimientos de filtración con la administración de agentes hipotensivos oculares.

Beta-bloqueadores oftálmicos pueden inducir a la sequedad de los ojos. Los pacientes con enfermedades de la córnea deben tratarse con precaución.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- Modificación en Contraindicaciones, advertencias y precauciones
- IPP basada en CDS versión 6.0 de Septiembre 01 de 2016

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a latanoprost, maleato de timolol o cualquier otro componente del producto. Enfermedad reactiva de la vía aérea, incluyendo asma bronquial, antecedentes de asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa. Bradicardia sinusal, síndrome de enfermedad del nodo sinusal, bloqueo sino-atrial, bloqueo atrioventricular de segundo o tercer grado no controlado con marcapasos, insuficiencia cardíaca manifiesta o choque cardiogénico.

Nuevas Advertencias especiales y precauciones para su uso:

Adminístrese con precaución en pacientes con diabetes y enfermedades vasculares periféricas

Latanoprost:

Cambios en la pigmentación del iris

Latanoprost puede aumentar gradualmente el pigmento café del iris. El cambio de color del ojo es debido al aumento del contenido de melanina en los melanocitos estromales del iris, en lugar de un aumento en el número de melanocitos.

Existe el potencial de heterocromia en pacientes que reciben tratamiento unilateral.

Cambios en párpados y en pestañas: Se ha reportado oscurecimiento en la piel del párpado, que puede ser reversible, en asociación con el uso de latanoprost.

Latanoprost puede cambiar gradualmente las pestañas y el vello en el ojo tratado; estos cambios incluyen aumento en la longitud, espesor, pigmentación y número de pestañas o vellos y crecimiento sin dirección de las pestañas. Los cambios en las pestañas son reversibles al discontinuar el tratamiento.

Edema macular: Se ha reportado edema macular, incluyendo edema macular cistoide, durante el tratamiento con latanoprost. Estos reportes han ocurrido principalmente en pacientes afáquicos, en pacientes pseudoafáquicos con cápsula de lente posterior desgarrada, o en pacientes con factores de riesgo conocidos para edema macular. Se recomienda tener precaución cuando se utilice latanoprost en estos pacientes.

Glaucoma: No existe experiencia documentada con latanoprost-timolol en glaucoma inflamatorio, neovascular, glaucoma crónico de ángulo cerrado, en glaucoma de ángulo abierto de pacientes pseudofáquicos y en glaucoma pigmentario. Por lo tanto se recomienda que latanoprost-timolol deba utilizarse con precaución en estas condiciones hasta que se obtenga mayor experiencia.

Queratitis herpética: Latanoprost debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de queratitis herpética y debe evitarse en casos de queratitis por herpes simple y activo en pacientes con antecedentes de queratitis herpética recurrente asociada específicamente con análogos de la prostaglandina

Maleato de Timolol:

Reacciones cardiovasculares y respiratorias

Con su administración tópica pueden ocurrir las mismas reacciones adversas encontradas con la administración sistémica de agentes bloqueadores beta-adrenérgicos. Los pacientes con una historia de enfermedad cardíaca severa deberán ser monitoreados estrechamente para signos de insuficiencia cardíaca.

Hipoglicemia

Los agentes bloqueadores beta adrenérgicos pueden aumentar el efecto hipoglicémico de agentes utilizados para tratar la diabetes, y pueden enmascarar

los signos y síntomas de hipoglicemia. Estos deberán ser utilizados con precaución en pacientes con hipoglicemia espontánea o diabetes (especialmente aquellos con diabetes lábil), que están recibiendo insulina o agentes hipoglicémicos orales.

Hipertiroidismo

La terapia con agentes bloqueadores beta adrenérgicos pueden enmascarar ciertos signos y síntomas de hipertiroidismo. El retiro abrupto de la terapia puede precipitar un empeoramiento de esta condición.

Reacciones de hipersensibilidad:

Cuando se trata con agentes bloqueadores beta adrenérgicos, los pacientes con una historia de atopia o reacción anafiláctica severa a una variedad de alérgenos, pueden ser más reactivos a retos repetidos con dichos alérgenos. Estos pueden no tener respuesta a las dosis normales de epinefrina utilizadas para tratar reacciones anafilácticas.

Miastenia gravis:

Se ha reportado que el maleato de timolol raramente aumenta la debilidad muscular en algunos pacientes con miastenia gravis o síntomas miasténicos (como diplopía, ptosis, debilidad generalizada).

Desprendimiento coroidal y enfermedades de la cornea:

Se ha reportado separación coroidal después de procedimientos de filtración con la administración de agentes hipotensivos oculares.

Beta-bloqueadores oftálmicos pueden inducir a la sequedad de los ojos. Los pacientes con enfermedades de la córnea deben tratarse con precaución.

3.4.21. ACTONEL 150 mg

Expediente : 20001228
Radicado : 2016172296
Fecha : 30/11/2016
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada Tableta cubierta con película contiene 150 mg de risedronato sódico

Forma Farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusia.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida al risedronato sódico o a cualquiera de sus excipientes.
- Hipocalcemia
- Embarazo y lactancia.
- Insuficiencia renal grave.
- Ingesta concomitante de medicamentos que contienen cationes polivalentes.

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

- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de dosis y vía de administración
- Aprobación de Inserto Versión Nov. 2016. CCSI Versión 10 – 16/10/2015

Nuevas Precauciones y Advertencias:

La eficacia de los bifosfonatos en el tratamiento de la osteoporosis está relacionada a la presencia de baja densidad mineral ósea y/o prevalencia de fracturas.

La edad avanzada o factores de riesgo clínicos para fractura, por sí solas, no son razones suficientes para iniciar el tratamiento de la osteoporosis con un bifosfonato.

La evidencia que respalda la eficacia de los bifosfonatos, incluyendo el risedronato sódico en personas de edad muy avanzada (>80 años) es limitada.

Los bifosfonatos se han asociado con esofagitis, gastritis, úlceras esofágicas y úlceras gastroduodenales. Por lo tanto, debe usarse con precaución en:

- Pacientes con antecedentes de trastornos esofágicos que retrasen el tránsito o el vaciamiento del esófago como, p.ej. estenosis o acalasia.
- Pacientes que no pueden permanecer en posición vertical durante por lo menos 30 minutos después de tomar la tableta.
- Pacientes con problemas esofágicos o gastrointestinales superiores, activos ó recientes.

El médico que prescribe, debe enfatizar al paciente la importancia de prestar atención a las instrucciones de dosificación y a estar alerta ante cualquier signo o síntomas de posible lesión esofágica. Los pacientes deben ser instruidos para buscar atención

médica oportuna si presentan síntomas de irritación esofágica como disfagia, dolor al tragar, dolor retrosternal o aparición o empeoramiento de acidez gástrica (pirosis).

La hipocalcemia debe ser tratada antes de iniciar la terapia con Actonel® 150 mg. Se deberán tratar otras perturbaciones del metabolismo óseo y mineral (es decir disfunción paratiroidea, hipovitaminosis D) en el momento de iniciar la terapia con Actonel® 150 mg.

La osteonecrosis de mandíbula ha sido observada principalmente en pacientes con cáncer sometidos a extracción dental y/o infección local (incluyendo osteomelitis) que estaban recibiendo bifosfonatos vía intravenosa. Muchos de estos pacientes también estaban recibiendo quimioterapia y corticoides. Se han reportado algunos casos de osteonecrosis en pacientes con osteoporosis postmenopáusica que recibieron bifosfonatos orales.

En pacientes con factores de riesgo concomitantes (p.ej. cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, escasa higiene bucal), se debe considerar hacer un examen dental con medidas odontológicas preventivas adecuadas antes de emprender el tratamiento con bifosfonatos.

Mientras dure el tratamiento, estos pacientes deben evitar en lo posible procedimientos odontológicos invasivos. En pacientes que desarrollen osteonecrosis de la mandíbula mientras reciben terapia con bifosfonatos, la cirugía odontológica puede agravar la condición. En pacientes que requieren procedimientos odontológicos, no hay datos disponibles que sugieran si la interrupción del tratamiento con bifosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula.

El juicio clínico del médico tratante debe guiar el plan de manejo de cada paciente con base en la valoración individual de la relación riesgo/beneficio.

Se conoce que los bifosfonatos interfieren con agentes usados en imagenología ósea. No han sido realizados estudios específicos con Actonel®.

Se ha informado de osteonecrosis del conducto auditivo externo con bifosfonatos, principalmente en asociación con terapia a largo plazo. Los posibles factores de riesgo para la osteonecrosis del conducto auditivo externo incluyen el uso de esteroides y la quimioterapia y / o factores de riesgo locales como infección o trauma. La posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo externo debe considerarse en los pacientes que reciben bifosfonatos que presentan síntomas de oído incluyendo infecciones crónicas del oído.

Nueva Dosis y Vía de Administración:

En adultos, la dosis recomendada es un comprimido de 150 mg por vía oral, una vez al mes. El comprimido debe ser tomado el mismo día, cada mes.

- La absorción del risedronato sódico es afectada por los alimentos y cationes polivalentes, razón por la cual a fin de asegurar la absorción adecuada, las pacientes deben tomar el Actonel® 150 mg antes del desayuno: por lo menos 30 minutos antes del primer alimento, otros medicamentos o bebida del día (diferente del agua). El agua es la única bebida que se debe tomar con Actonel® 150 mg. Tomar en cuenta que las aguas minerales tienen una mayor concentración de calcio y por lo tanto no deben ser utilizadas.

Las pacientes que olviden una dosis de Actonel® 150 mg, deben proceder de la siguiente manera:

- Si la dosis programada para el mes siguiente está a más de 7 días, el comprimido debe ser tomado a la mañana siguiente que la paciente recuerde la omisión. Las pacientes deben después volver a tomar Actonel® 150 mg una vez al mes en el día que normalmente la ingieren.
- Si la dosis programada para el próximo mes está dentro de 7 días, las pacientes deben esperar hasta su dosis programada del próximo mes y luego continuar tomando Actonel® 150 mg una vez al mes como fue programado originalmente.
- NO deben ingerirse dos (2) comprimidos en la misma semana.
- El comprimido debe ser ingerido entero, no triturar ni masticar. Para ayudar a que el comprimido llegue al estómago el Actonel® 150 mg se debe tomar en posición vertical con un vaso de agua pura (>120 mL). Las pacientes no deben acostarse durante los 30 minutos siguientes a la toma del comprimido.
- Se deben considerar los suplementos de calcio y vitamina D si la ingestión de estos elementos en la dieta es insuficiente.

Ancianos: No es necesario ajustar la dosificación porque la biodisponibilidad, distribución y eliminación fueron similares en ancianos (>60 años de edad) comparados con sujetos jóvenes.

Deterioro renal: No se requiere ajustar la dosificación en pacientes que tienen deterioro renal leve a moderado. El uso del risedronato sódico está contraindicado en pacientes con deterioro grave de la función renal (depuración de creatinina menor de 30 mL/min).

Niños: No se han establecido la seguridad y la eficacia de Actonel® 150 mg en niños y adolescentes.

No se ha establecido la duración óptima del tratamiento con bifosfonatos para la osteoporosis. La necesidad de continuar con el tratamiento debe ser reevaluada periódicamente sobre la base de los beneficios y riesgos potenciales del risedronato de sodio sobre una base de pacientes individuales, especialmente después de 5 o más años de uso.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustar las contraindicaciones a las aprobadas en el Registro Sanitario, puesto que elimina: Ingesta concomitante de medicamentos que contienen cationes polivalentes.

3.4.22. UNASYN INYECTABLE 1,5 g

Expediente : 27259
Radicado : 2016165169
Fecha : 21/11/2016
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada frasco vial contiene Sulbactam Sódico 500mg, Ampicilina Sódica 1,0 g

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir

Indicaciones: Infecciones producidas por gérmenes productores de betalactamasa en los cuales la ampicilina es el fármaco de elección

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las Penicilinas.

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

- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias
- Aprobación de Información Para Prescribir basado en CDS versión 7.0 de Octubre 06 de 2016

Nuevas Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a Penicilinas.

Nuevas Advertencias y precauciones:

Puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad, en caso de presentarse suspender el uso del producto e iniciar el tratamiento adecuado. No se ha establecido la seguridad para su uso durante el embarazo y la lactancia. Es esencial la evaluación constante de signos de sobreinfección por microorganismos existentes incluidos hongos. Durante tratamientos prolongados se aconseja evaluar periódicamente las funciones renal,

hepática y hematopoyética. Si se desarrollan signos y síntomas de enfermedad hepática se debe consultar al médico.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

Nuevas Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad a Penicilinas.**

Nuevas Advertencias y precauciones:

Puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad, en caso de presentarse suspender el uso del producto e iniciar el tratamiento adecuado. No se ha establecido la seguridad para su uso durante el embarazo y la lactancia. Es esencial la evaluación constante de signos de sobreinfección por microorganismos existentes incluidos hongos. Durante tratamientos prolongados se aconseja evaluar periódicamente las funciones renal, hepática y hematopoyética. Si se desarrollan signos y síntomas de enfermedad hepática se debe consultar al médico.

**3.4.23. DIFLUCAN CAPSULAS 150 mg
DIFLUCAN CAPSULAS 200 mg
DIFLUCAN INYECTABLE**

Expediente : 52789/ 52790/ 37309
Radicado : 2016181243/ 2016181245 / 2016181246
Fecha : 15/12/2016
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

- Cada capsula contiene fluconazol 150 mg
- Cada capsula contiene fluconazol 200 mg
- Cada vial contiene Fluconazol 200 mg

Forma Farmacéutica: Cápsula dura / Solución Inyectable

Indicaciones: Candidiasis orofaríngea, esofágica y vaginal, criptococosis, incluyendo meningitis e infecciones en otros sitios (pulmonar etc.), candidemia, candidiasis diseminada y otras formas invasoras de infección. Prevención de infecciones micóticas

en pacientes con cáncer, predispuestos a contraer estas infecciones como resultado de la quimioterapia o radioterapia.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fluconazol o a los derivados triazólicos. la administración conjunta de fluconazol con terfenadina o con otros fármacos de los que se conoce, prolongan el intervalo QT y que se metabolizan a través de la enzima cyp3a4 como cisaprida, astemizol, eritromicina, pimozida y quinidina, están contraindicados. Embarazo (categoría c/d).

Advertencias: éste medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar éste medicamento.

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

- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias
- Aprobación de la Información Para Prescribir CDS versión 10.0 de Noviembre 04 de 2016

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al fluconazol o a los derivados triazólicos. La administración conjunta de terfenadina está contraindicada en pacientes que están recibiendo dosis múltiples de fluconazol de 400 mg/día o mayores. La administración conjunta con otros fármacos que se conoce prolonga el intervalo QT y que se metabolizan a través de la enzima CYP3A4 como cisaprida, astemizol, eritromicina, pimozida y quinidina, está contraindicada en los pacientes que reciben fluconazol.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Nuevas Advertencias:

Evitar el uso de fluconazol en el embarazo, excepto en infecciones micóticas severas o potencialmente mortales, teniendo en cuenta el riesgo beneficio materno-fetal. Iniciar medidas anticonceptivas eficaces en mujeres de edad fértil y continuar una semana después de la dosis final de fluconazol. Interrumpir el uso en caso de presentar signos o síntomas de lesión hepática. Vigilar pacientes tratados con fluconazol que reciben concomitantemente fármacos con ventana terapéutica estrecha y se metabolizan a través de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4.

Además, la siguiente advertencia solamente para Diflucan en cápsulas

Contiene lactosa y no se debe dar a pacientes que tengan problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa

Nuevas Precauciones:

El fluconazol se debe administrar con precaución en pacientes que tienen disfunción hepática.

Los pacientes que sufren infecciones micóticas invasivas/sistémicas y presentan erupciones, se deben vigilar estrechamente y suspenderles el fluconazol en caso que aparezcan lesiones ampollosas o eritema multiforme. La administración conjunta de fluconazol, en dosis menor de 400 mg/día, con terfenadina debe ser cuidadosamente vigilada. En pocos casos, igual que sucede con otros compuestos azólicos, se ha informado aparición de anafilaxia. Algunos azoles, incluido el fluconazol, han sido asociados con prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. Durante vigilancia posterior al mercadeo, se han presentado unos muy pocos casos de prolongación del QT y torsades de pointes en pacientes que toman fluconazol. Estos informes incluyeron pacientes gravemente enfermos que tenían múltiples factores de riesgo que se prestan a confusión, como enfermedad cardíaca estructural, desequilibrios electrolíticos y uso concomitante de medicamentos que pueden haber contribuido al problema. El fluconazol se debe administrar con precaución en pacientes que tienen afecciones potencialmente proarrítmicas. El fluconazol se debe administrar con precaución en pacientes que tienen disfunción renal.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de contraindicaciones, Precauciones y Advertencias**
- **Información Para Prescribir CDS versión 10.0 de Noviembre 04 de 2016**

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al fluconazol o a los derivados triazólicos. La administración conjunta de terfenadina está contraindicada en pacientes que están recibiendo dosis múltiples de fluconazol de 400 mg/día o mayores. La administración conjunta con otros fármacos que se conoce prolonga el intervalo QT y que se metabolizan a través de la enzima CYP3A4 como cisaprida, astemizol, eritromicina, pimozida y quinidina, está contraindicada en los pacientes que reciben fluconazol.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Nuevas Advertencias:

Evitar el uso de fluconazol en el embarazo, excepto en infecciones micóticas severas o potencialmente mortales, teniendo en cuenta el riesgo beneficio materno-fetal. Iniciar medidas anticonceptivas eficaces en mujeres de edad fértil y

continuar una semana después de la dosis final de fluconazol. Interrumpir el uso en caso de presentar signos o síntomas de lesión hepática. Vigilar pacientes tratados con fluconazol que reciben concomitantemente fármacos con ventana terapéutica estrecha y se metabolizan a través de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4.

Además, la siguiente advertencia solamente para Diflucan en cápsulas
 Contiene lactosa y no se debe dar a pacientes que tengan problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa

Nuevas Precauciones:

El fluconazol se debe administrar con precaución en pacientes que tienen disfunción hepática.

Los pacientes que sufren infecciones micóticas invasivas/sistémicas y presentan erupciones, se deben vigilar estrechamente y suspenderles el fluconazol en caso que aparezcan lesiones ampollosas o eritema multiforme. La administración conjunta de fluconazol, en dosis menor de 400 mg/día, con terfenadina debe ser cuidadosamente vigilada. En pocos casos, igual que sucede con otros compuestos azólicos, se ha informado aparición de anafilaxia. Algunos azoles, incluido el fluconazol, han sido asociados con prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. Durante vigilancia posterior al mercadeo, se han presentado unos muy pocos casos de prolongación del QT y torsades de pointes en pacientes que toman fluconazol. Estos informes incluyeron pacientes gravemente enfermos que tenían múltiples factores de riesgo que se prestan a confusión, como enfermedad cardíaca estructural, desequilibrios electrolíticos y uso concomitante de medicamentos que pueden haber contribuido al problema. El fluconazol se debe administrar con precaución en pacientes que tienen afecciones potencialmente proarrítmicas. El fluconazol se debe administrar con precaución en pacientes que tienen disfunción renal.

3.4.24. ANGIOMAX® POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTRUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE (50 mg/mL)

Expediente : 20071830
 Radicado : 2016177600
 Fecha : 12/12/2016
 Interesado : The Medicines Company

Composición: Cada vial contiene Bivalirudina 250 mg

Forma Farmacéutica: Polvo Liofilizado Para Reconstruir A Solución Inyectable

Indicaciones: Alternativo a heparina en pacientes con angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP): Angiomax (Bivalirudina) está indicado como anticoagulante en pacientes con angina inestable a quienes se haya practicado una angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP). Alternativo a heparina en pacientes con intervención coronaria percutánea (ICP): Angiomax y el uso provisional de IPG, está indicado para utilizar como anticoagulante en pacientes sometidos a una ICP. Angiomax está indicado en pacientes con o en riesgo de con trombocitopenia inducida por heparina (TIH) o síndrome de trombocitopenia-trombosis inducida por heparina (STTIH) sometidos a una ICP. Uso con ácido acetilsalicílico: Angiomax se destina para uso con ácido acetilsalicílico y se ha estudiado solamente en pacientes que recibían ácido acetilsalicílico concomitantemente. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Angiomax en pacientes con síndromes coronarios agudos a quienes no se les haya practicado una ACTP o ICP.

Contraindicaciones: Hemorragia activa, hipersensibilidad a Bivalirudina o a sus componentes.

Precauciones y advertencias: hemorragia: la hemorragia puede producirse en cualquier otro lugar. Ante un descenso inexplicable en la presión arterial o del hematocrito suspenderse la administración de Angiomax. Braquiterapia arterial coronaria: riesgo de formación de trombos en gamma braquiterapia, incluyendo desenlaces fatales.

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

- Modificación de Advertencias y Precauciones
- Aprobación de la Información Para Prescribir Versión_2/2016

Nuevas Advertencias y precauciones

- Hemorragia: La hemorragia puede producirse en cualquier lugar. Ante un descenso inexplicable de la presión arterial o del hematocrito suspender la administración de Angiomax. (5.1)
- Trombosis aguda del Stent: Aumento de la incidencia de trombosis aguda del stent en pacientes con STEMI que se someten a ICP primaria. (2.1, 5.2).
- Braquiterapia arterial coronaria: riesgo de formación de trombos en gamma braquiterapia, incluyendo desenlaces fatales.(5.2)

- Interferencia con prueba de laboratorio: Bivalirudina interfiere con mediciones de INR.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de Advertencias y Precauciones**
- **Aprobación de la Información Para Prescribir Versión_2/2016**

Nuevas Advertencias y precauciones

- **Hemorragia:** La hemorragia puede producirse en cualquier lugar. Ante un descenso inexplicable de la presión arterial o del hematocrito suspender la administración de Angiomax.
- **Trombosis aguda del Stent:** Aumento de la incidencia de trombosis aguda del stent en pacientes con STEMI que se someten a ICP primaria.
- **Braquiterapia arterial coronaria:** riesgo de formación de trombos en gamma braquiterapia, incluyendo desenlaces fatales.
- **Interferencia con prueba de laboratorio:** Bivalirudina interfiere con mediciones de INR.

3.4.25. ACTONEL UNA VEZ POR SEMANA

Expediente : 19929826
 Radicado : 2016172298
 Fecha : 30/11/2016
 Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada Tableta cubierta con película contiene 35mg de Risedronato sódico

Forma Farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: "Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica para reducir el riesgo de fracturas vertebrales. Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica establecida para reducir el riesgo de fracturas de cadera. Para mantener o incrementar la masa ósea en pacientes expuestos a tratamiento sistémico prolongado con corticosteroides y manejo de osteoporosis establecida en hombres"

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al risedronato sodico o a cualquiera de sus excipientes. Hipocalcemia. Embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave. Ingesta concomitante de medicamentos que contienen cationes polivalentes.

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

- Modificación de Precauciones y Advertencias
- Modificación en el modo de uso
- Aprobación del Inserto Versión CCSI Versión 10 – 16/10/2015 Rev. Nov. 2016

Nuevas precauciones y Advertencias:

- El inicio y mantenimiento de la terapia debe ser ajustado mediante los controles periódicos de los parámetros bioquímicos de recambio óseo.
- Deberá realizar controles periódicos de la presión arterial, del tracto gastrointestinal y de los siguientes parámetros de laboratorio: fósforo, calcio sérico y fosfatasas alcalinas.
- Para evitar procesos irritativos esofágicos debe evitarse el decúbito durante por lo menos media hora luego de la ingesta del medicamento.
- Pacientes con antecedentes de trastornos gastrointestinales que retrasen el tránsito o bien su vaciamiento, por ejemplo constricción o acalasia; esofagitis, úlceras esofágicas.
- Deberá realizarse controles periódicos de la función hepática y/o renal.
- Tratar la hipocalcemia antes de comenzar el tratamiento.
- Los trastornos del metabolismo óseo y mineral (ej: disfunción paratiroidea, hipovitaminosis D) deberán tratarse antes de comenzar el tratamiento con Actonel® 35mg.
- Es importante en todos los pacientes un adecuado consumo de calcio y vitamina D, especialmente en pacientes con enfermedad de paget en los que el recambio óseo es significativamente elevado.
- Si la dieta es inadecuada, debe considerarse la administración de suplementos de Calcio y Vitamina D.
- En pacientes geriátricos el ajuste de la dosis no es necesario.
- Producto de uso delicado que solo debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.
- No usar en niños ni en adolescentes en etapa de crecimiento.

La osteonecrosis de la mandíbula, generalmente asociada con extracción dental y / o infección local (incluyendo osteomielitis) ha sido reportada en pacientes con cáncer que reciben regímenes de tratamiento incluyendo principalmente bisfosfonatos administrados por vía intravenosa. Muchos de estos pacientes también estaban recibiendo quimioterapia y corticosteroides. La osteonecrosis de la mandíbula también se ha informado en pacientes con osteoporosis que reciben bisfosfonatos orales.

Un examen dental con odontología preventiva adecuada debe considerarse antes del tratamiento con bifosfonatos en pacientes con factores de riesgo concomitantes (por ejemplo, cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, mala higiene bucal). Durante el tratamiento, estos pacientes deben evitar los procedimientos dentales invasivos si es posible. Para los pacientes que desarrollan osteonecrosis de la mandíbula durante la terapia con bifosfonatos, la cirugía dental puede exacerbar la condición. Para los pacientes que requieren procedimientos dentales, no hay datos disponibles que sugieran si la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula.

El juicio clínico del médico tratante debe guiar el plan de manejo de cada paciente basado en la evaluación individual de beneficio / riesgo.

Se ha informado de osteonecrosis del conducto auditivo externo con bifosfonatos, principalmente en asociación con terapia a largo plazo. Los posibles factores de riesgo para la osteonecrosis del conducto auditivo externo incluyen el uso de esteroides y la quimioterapia y / o factores de riesgo locales como infección o trauma. La posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo externo debe considerarse en los pacientes que reciben bifosfonatos que presentan síntomas de oído incluyendo infecciones crónicas del oído.

Nuevo Modo de Uso:

Los alimentos y líquidos diferentes del agua pura, pueden interferir con la absorción de Actonel®, por lo que la tableta debe tomarse al menos 30 minutos antes de la primera comida, de otro medicamento o bebidas (que no sea agua natural).

Se debe instruir a los pacientes que, si omiten una dosis, es necesario tomar una tableta de Actonel® 35mg, el día que recuerden la omisión. Luego, los pacientes deben volver a tomar una tableta, una vez por semana, en el día que normalmente ingieren las tabletas. No se debe tomar dos tabletas el mismo día.

Las tabletas deben ingerirse enteras, sin masticar.

El paciente deberá tomar Actonel® en posición erguida con agua natural (≥ 120 mL) a fin de ayudar a su tránsito hacia el estómago y no deberá acostarse durante 30 minutos después de tomar la tableta.

Los médicos deben ser especialmente cuidadosos enfatizando la importancia de estas instrucciones de dosificación en pacientes que tienen antecedentes de trastornos esofágicos.

No se ha establecido la duración óptima del tratamiento con bifosfonatos para la osteoporosis. La necesidad de continuar con el tratamiento debe ser reevaluada periódicamente sobre la base de los beneficios y riesgos potenciales del risedronato de

sodio sobre una base de pacientes individuales, especialmente después de 5 o más años de uso.

Las tabletas deben ser tragadas enteras y no succionadas o masticadas. Para facilitar el suministro del comprimido al estómago, se debe tomar risedronato sódico mientras está en posición vertical con un vaso de agua pura (> 120 ml). Los pacientes no deben tumbarse durante 30 minutos después de tomar el comprimido.

Población pediátrica: Risedronato sódico no se recomienda para uso en niños menores de 18 años de edad debido a la insuficiencia de datos sobre su seguridad y eficacia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que debe eliminar de indicaciones fracturas no vertebrales y ajustarse a las indicaciones aprobadas en el Registro Sanitario. Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar las contraindicaciones a las aprobadas en el Registro Sanitario, puesto que elimina: Ingesta concomitante de medicamentos que contienen cationes polivalentes.

3.4.26. YASMIN®

Expediente : 19912555
 Radicado : 2016176150
 Fecha : 07/12/2016
 Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada tableta recubierta con película contiene 3 mg de drospirenona y 0,03 mg etinilestradiol

Forma Farmacéutica: Tableta recubierta con película

Indicaciones: Anticonceptivo

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia. Antecedente, presencia o riesgo de eventos tromboticos venosos o arteriales, o accidentes cerebrovasculares. Enfermedades cardiacas, diabetes mellitus, enfermedad hepática severa o antecedente de tumores hepáticos, insuficiencia renal severa o falla renal aguda. Tumores influenciados por esteroides sexuales (cáncer de mama o genital). Antecedente de migraña con síntomas neurológicos focales. Sangrado vaginal de origen no diagnosticado. Presencia o antecedente de pancreatitis si se asocia con hipertrigliceridemia importante.

Precauciones y advertencias:

Pacientes con insuficiencia renal, cuyo nivel de potasio sérico pretratamiento se encuentre en límite superior del intervalo de referencia, y que adicionalmente este utilizando fármacos ahorradores de potasio, puede presentar aumento de riesgo de hiperpotasemia.

Mujeres con hipertrigliceridemia o antecedente familiar, pueden presentar mayor riesgo de pancreatitis.

Si se desarrolla una hipertensión arterial sostenida clínicamente significativa durante su uso, se recomienda suspender el tratamiento hasta la regulación de la presión arterial con antihipertensivo.

Puede aparecer o empeorar: ictericia y/o prurito relacionados con colestásis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome hemolítico urémico; corea de sydenham; herpes gravídico; pérdida de la audición relacionada con otosclerosis. La interrupción debe mantenerse hasta la regulación de los marcadores de la función hepática.

El uso de estrógenos exógenos puede exacerbar o inducir los síntomas de angioedema.

La recurrencia de una ictericia colestásica que se presentó por primera vez durante el embarazo o con el uso previo de esteroides sexuales requiere la interrupción. Las mujeres diabéticas deben ser vigiladas cuidadosamente durante el tratamiento. La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa se han asociado con el uso de anticonceptivos orales. En ocasiones puede aparecer cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma gravídico, por lo que deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta durante el tratamiento.

Trastornos circulatorios: existe riesgo aumentado de enfermedades tromboticas y tromboembolicas arteriales y venosas como infarto de miocardio, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y accidentes cerebrovasculares. Siendo mayor después de comenzar a tomar o reanudar (después de un intervalo sin comprimidos de 4 semanas o más) el mismo anticonceptivo oral o uno diferente. El riesgo es dos a tres veces mayor que sin tratamiento y se incrementa con el embarazo y el parto. Los eventos tromboembólicos arteriales pueden ser potencialmente mortales o pueden tener un desenlace fatal.

En mujeres con una combinación de factores de riesgo o que presenten mayor severidad de un factor de riesgo individual debe considerarse el potencial de aumento sinérgico de riesgo de trombosis. Este riesgo aumentado podría ser mayor que un simple riesgo acumulado de los factores. Un anticonceptivo oral no debe prescribirse en caso de una evaluación riesgo beneficio negativa.

Algunos estudios han indicado el aumento de riesgo de VPH con el uso de anticonceptivos orales a largo plazo, en relación con la ausencia de uso de métodos de barrera. Adicionalmente se evidencia un aumento ligero de cáncer de mama que tienden a estar menos avanzados, el riesgo reduce gradualmente después de suspendido en 10 años.

En casos raros se han reportado tumores hepáticos benignos y, aún más raramente, tumores hepáticos malignos con el uso de anticonceptivos orales. Debe considerarse signos de alarma, dolor abdominal, agrandamiento del hígado, hemorragia intraabdominal.

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

- Nuevas contraindicaciones
- Aprobación del Inserto Versión 17 del 09 de Agosto de 2016

Nuevas contraindicaciones:
Contraindicaciones

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) no se deben usar en presencia de cualquiera de las condiciones expuestas a continuación. Si cualquiera de estas condiciones apareciera por primera vez durante el uso de AOC, se debe suspender inmediatamente el producto.

- Presencia o antecedente de eventos tromboticos/tromboembólicos venosos o arteriales (por ejemplo trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infarto de miocardio) o de un accidente cerebrovascular.
- Presencia o antecedente de pródromos de una trombosis (por ejemplo evento isquémico transitorio, angina de pecho).
- Un alto riesgo de trombosis arterial o venosa
- Antecedente de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Diabetes mellitus con síntomas vasculares.
- Enfermedad hepática severa, siempre que los valores de la función hepática no se hayan normalizado.
- Uso de medicamentos antivirales que actúan de forma directa (DAA, por sus siglas en inglés) que contienen ombitasvir, paritaprevir, o dasabuvir, y combinaciones de los mismos
- Insuficiencia renal severa o insuficiencia renal aguda.
- Presencia o antecedente de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Tumor maligno conocido o sospechado, influenciado por esteroides sexuales (por ejemplo, de los órganos genitales o las mamas).
- Sangrado vaginal no diagnosticado.
- Embarazo conocido o sospechado.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- Nuevas contraindicaciones
- Aprobación del Inserto Versión 17 del 09 de Agosto de 2016

Nuevas contraindicaciones:

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) no se deben usar en presencia de cualquiera de las condiciones expuestas a continuación. Si cualquiera de estas condiciones apareciera por primera vez durante el uso de AOC, se debe suspender inmediatamente el producto.

- Presencia o antecedente de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales (por ejemplo trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infarto de miocardio) o de un accidente cerebrovascular.
- Presencia o antecedente de pródromos de una trombosis (por ejemplo evento isquémico transitorio, angina de pecho).
- Un alto riesgo de trombosis arterial o venosa
- Antecedente de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Diabetes mellitus con síntomas vasculares.
- Enfermedad hepática severa, siempre que los valores de la función hepática no se hayan normalizado.
- Uso de medicamentos antivirales que actúan de forma directa (DAA, por sus siglas en inglés) que contienen ombitasvir, paritaprevir, o dasabuvir, y combinaciones de los mismos
- Insuficiencia renal severa o insuficiencia renal aguda.
- Presencia o antecedente de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Tumor maligno conocido o sospechado, influenciado por esteroides sexuales (por ejemplo, de los órganos genitales o las mamas).
- Sangrado vaginal no diagnosticado.
- Embarazo conocido o sospechado.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

3.4.27. REVOLADE® TABLETAS 25mg REVOLADE® TABLETAS 50mg

Expediente : 20019167 / 20019264
 Radicado : 2016123384 / 2016123385
 Fecha : 05/09/2016
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 25mg de Eltrombopag

Cada tableta recubierta contiene 50mg de Eltrombopag

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Revolade® está indicado en el tratamiento de pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática crónica (itp, por sus siglas en inglés) a fin de incrementar el recuento plaquetario y reducir o prevenir hemorragias en pacientes que han tenido una respuesta insuficiente al tratamiento con corticoides o inmunoglobulinas o que han presentado eventos adversos serios con estos.

Revolade® está indicado en pacientes con hepatitis crónica por infección viral C (HCV, por sus siglas en inglés) que cursen con trombocitopenia para:

- Permitir el inicio de la terapia basada en interferón
- Optimizar la terapia basada en interferón.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento. Embarazo. Lactancia. No se recomienda en niños menores de 18 años por no contar con suficientes datos de seguridad y eficacia.

Precauciones y advertencias:

No se han establecido la eficacia y la seguridad del eltrombopag en otros trastornos trombocitopénicos, como la trombocitopenia secundaria a quimioterapia y los síndromes mielodisplásicos (SMD).

Supervisión hepática: el tratamiento con eltrombopag puede causar anomalías analíticas hepatobiliares. En los estudios clínicos que se llevaron a cabo en pacientes adultos y con pti crónica tratados con eltrombopag se observaron aumentos en los valores séricos de alanina-aminotransferasa (ALT), aspartato-aminotransferasa (ast) y bilirrubina indirecta.

Estas anomalías fueron en su mayoría leves (grado 1-2) y reversibles, y no se acompañaron de síntomas de importancia clínica que indicaran un deterioro de la función hepática. En dos estudios comparativos con placebo en adultos con pti crónica se notificaron eventos adversos de elevación de la alt en el 5,7% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 4,0% de los pacientes del grupo del placebo.

En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el hcv se notificaron valores de alt o ast = 3 x Isn en el 34% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 38% del grupo del placebo. La administración de eltrombopag en combinación con peginterferón/ribavirina se asocia a hiperbilirrubinemia indirecta.

En total, se notificaron valores de bilirrubina total = $1,5 \times \text{Isn}$ en el 76% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 50% del grupo del placebo.

Deben medirse las concentraciones séricas de alt, ast y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con eltrombopag, cada dos semanas durante la fase de ajuste de dosis y mensualmente una vez alcanzada una dosis estable. En presencia de hiperbilirrubinemia, se debe analizar la bilirrubina fraccionada. En caso de anomalías en las pruebas de función hepática, es necesario repetir los análisis en el plazo de tres a cinco días. Si las alteraciones se confirman, se harán pruebas de función hepática de control hasta que los resultados se normalicen, se establezcan o vuelvan a los valores iniciales. Se debe interrumpir el tratamiento con eltrombopag si aumentan los valores de alt ($= 3 \times \text{Isn}$ en pacientes con función hepática normal o $= 3 \times$ valor inicial en pacientes con elevación de las transaminasas antes del tratamiento) y si el aumento cumple cualquiera de las siguientes condiciones:

- ☐ es progresivo.
- ☐ persiste durante al menos cuatro semanas.
- ☐ se acompaña de hiperbilirrubinemia directa.
- ☐ se acompaña de síntomas de hepatopatía o signos de descompensación hepática.

La administración de eltrombopag a pacientes con hepatopatía debe hacerse con precaución. En los pacientes con pti o aas y disfunción hepática, el tratamiento con el eltrombopag debe comenzar con una dosis más baja.

Descompensación hepática (administración junto con interferón):

Durante el tratamiento con interferón alfa, los pacientes con infección crónica por el hcv y cirrosis corren el riesgo de sufrir descompensación hepática, que en algunos casos puede llegar a ser mortal. En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el hcv que recibieron eltrombopag para conseguir el recuento de plaquetas necesario para el tratamiento antiviral, las observaciones toxicológicas indicativas de descompensación hepática fueron más frecuentes en el grupo del eltrombopag (13%) que en el grupo del placebo (7%). El riesgo de descompensación hepática fue mayor en los pacientes con hipoalbuminemia ($< 3,5 \text{ g/l}$) o una puntuación inicial ≥ 10 en el índice meld (model for end-stage liver disease). Los pacientes con estas características deben ser objeto de una vigilancia estrecha para detectar signos y síntomas de descompensación hepática. Consúltense los criterios de suspensión del tratamiento en la información general para la prescripción del interferón. En caso de que se suspenda el tratamiento antiviral por descompensación hepática, deberá suspenderse también el tratamiento con eltrombopag.

Complicaciones trombóticas o tromboembólicas:

Una cifra de plaquetas por encima del intervalo normal supone un riesgo teórico de complicaciones trombóticas o tromboembólicas. En los ensayos clínicos en pacientes con pti se han observado eventos tromboembólicos con cifras bajas y normales de plaquetas.

En los pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolia (como el factor v leiden, la deficiencia de atiii o el síndrome antifosfolípido), la administración de eltrombopag debe hacerse con precaución. Se hará un seguimiento estrecho del recuento de plaquetas y, si supera los valores deseados, se valorará la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento con eltrombopag.

En estudios en adultos con pti se observaron 21 eventos trombóticos o tromboembólicos (ete) en 17 de 446 pacientes (3,8%). Estos ete consistieron en: embolia (incluida la embolia pulmonar), trombosis venosa profunda, accidente isquémico transitorio, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (acv) isquémico y sospecha de déficit neurológico prolongado y reversible de origen isquémico.

El eltrombopag no debe usarse en pacientes con disfunción hepática (puntuación = 5 en la escala de child-pugh) a menos que el beneficio esperado justifique el riesgo identificado de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere oportuno, la administración de eltrombopag a pacientes con disfunción hepática debe hacerse con precaución.

En dos estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el hcv que recibieron tratamiento con interferón, presentaron ete 31 de los 955 pacientes (3%) tratados con eltrombopag y 5 de los 484 pacientes (1%) del grupo del placebo. El ete más frecuente en los dos grupos de tratamiento fue la trombosis venosa portal (1% de los pacientes del grupo del eltrombopag y menos del 1% de los pacientes del grupo del placebo). No se observó una relación temporal específica entre el comienzo del tratamiento y la aparición de los ete. La mayoría de los ete se resolvieron y no motivaron la suspensión del tratamiento antiviral.

En un estudio comparativo en pacientes con trombocitopenia y hepatopatía crónica (n = 288, población de seguridad) sometidos a procedimientos invasivos programados, el riesgo de trombosis venosa portal aumentó en los pacientes tratados con 75 mg de eltrombopag una vez al día durante 14 días. Presentaron ete seis de los 143 adultos (4%) con hepatopatía crónica que recibieron eltrombopag (todos en el sistema venoso portal) y dos de los 145 pacientes (1%) del grupo del placebo (uno en el sistema venoso portal y el otro un infarto de miocardio). Cinco pacientes tratados con eltrombopag presentaron un ete en los 14 días siguientes a la última dosis de eltrombopag y con un recuento de plaquetas > 200.000/ μ L.

El eltrombopag no está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con hepatopatía crónica que se estén preparando para un procedimiento invasivo.

Hemorragia después de suspender el tratamiento con eltrombopag:

En la mayoría de los pacientes, el recuento de plaquetas vuelve a los valores iniciales en el plazo de dos semanas desde la suspensión del tratamiento con eltrombopag, lo cual aumenta el riesgo de hemorragia y en algunos casos provoca efectivamente hemorragias. Tras la interrupción del tratamiento con eltrombopag se debe hacer un seguimiento semanal del recuento de plaquetas durante cuatro semanas.

Neoplasias malignas y progresión de neoplasias malignas:

Existe la preocupación teórica de que los agonistas del tpor puedan estimular la progresión de neoplasias malignas hematopoyéticas preexistentes, como los smd. En los ensayos clínicos en adultos con pti (n = 493) o infección por el hcv (n = 1439) no se detectaron diferencias en cuanto a la incidencia de neoplasias malignas en general, y hematológicas en particular, entre los pacientes tratados con placebo y los tratados con eltrombopag. Esto coincide con la información de las investigaciones preclínicas en las que la incubación de líneas celulares de smd, de diversas leucemias y de tumores sólidos (colon, próstata, ovario y pulmón) con eltrombopag no dio lugar a una proliferación de células malignas.

Cataratas:

En los estudios toxicológicos del eltrombopag en roedores se observaron cataratas. Se recomienda vigilar la posible aparición de cataratas.

En estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el hcv que recibieron tratamiento con interferón (n = 1439), el 8% de los pacientes del grupo del eltrombopag y el 5% de los del grupo del placebo presentaron cataratas de nueva aparición o empeoramiento de cataratas ya existentes al inicio.

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

- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto Referencia No. 2016-PSB/GLC-0819-s con fecha de distribución el 8 de Julio de 2016.
- Declaración Sucinta Referencia No. 2016-PSB/GLC-0819-s con fecha de distribución el 8 de Julio de 2016.

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones adversas identificadas: Población de los estudios sobre hepatitis C (Revolade en combinación con tratamiento antiviral con interferón)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	Anemia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Falta de apetito
Trastornos psiquiátricos	
Muy frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas, diarrea
Trastornos hepato biliares	
Frecuentes	Hiperbilirrubinemia
Frecuentes	Lesión hepática farmacológica
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Prurito, alopecia
Frecuentes	Exantema
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Cansancio, pirexia, escalofríos, astenia, edema periférico, síndrome pseudogripal

Reacciones adversas procedentes de los datos posteriores a la aprobación del producto.

Trastornos vasculares
Rara
Microangiopatía trombótica con insuficiencia renal aguda
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
De frecuencia desconocida
Cambio de color de la piel*

**En pacientes tratados con eltrombopag, se observó un cambio de color de la piel (incluidas la hiperpigmentación y la coloración amarillenta de la piel) con dosis superiores a 100 mg por día. El cambio de color de la piel se observó especialmente en pacientes que recibían eltrombopag para indicaciones que requieren la administración de dosis elevadas del fármaco, como el síndrome mielodisplásico*

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto para el producto de la referencia se encuentra un requerimiento en el Acta No. 18 de 2016, numeral 3.1.9.5., relacionado con el nuevo grupo etario que se incluye en la información allegada.

3.6. INFORMES DE SEGURIDAD

3.6.1 TOPIRAMATO

Radicado : 16138169
 Fecha : 23/12/2016
 Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informe de seguridad referente al medicamento Topiramato, frente al uso fuera de etiqueta en trastornos del humor.

Lo anterior teniendo en cuenta que el 06 de Octubre de 2016 la Agencia Nacional de Seguridad de los Medicamentos y Productos Sanitarios de Francia (ANSM), publicó una alerta con su respectiva carta a los profesionales de la salud, frente a la advertencia sobre el uso fuera de etiqueta en trastornos del humor.

Por otra parte la ANSM realizó un seguimiento al uso fuera de etiqueta del topiramato en particular en trastornos del estado de ánimo y encontró varias prescripciones con este uso.

La agencia no recomienda el uso fuera de las indicaciones de estos medicamentos.

Las indicaciones autorizadas en Colombia son:

- Como coadyuvante en pacientes con crisis epilépticas parciales con o sin crisis secundarias generalizadas.
- Crisis parciales en niños.
- Síndrome lennox - gastaut en adultos y niños.
- Crisis convulsivas tónico - clónico generalizadas en adultos y niños.
- Monoterapia y migraña

Por lo anterior el Grupo de Farmacovigilancia recomienda incluir como advertencias en las etiquetas, insertos e información para prescribir de los medicamentos que contienen Topiramato, la siguiente información:

- No se recomienda el uso de topiramato fuera de las indicaciones autorizadas.
- Se debe interrogar a los pacientes sobre trastornos del estado de ánimo, antes de comenzar tratamiento con el medicamento topiramato.

Adicionalmente recomienda incluir como reacciones adversas en las etiquetas, insertos e información para prescribir de los medicamentos que contienen Topiramato, la siguiente información:

- Puede generar alteraciones del estado de ánimo.

Y finalmente la Información para profesionales de la salud:

- La eficacia del topiramato como manejo de los trastornos del estado de ánimo no se ha demostrado.
- El uso de topiramato en indicaciones no autorizadas expone a los pacientes al riesgo de presentar efectos adversos potencialmente graves.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo topiramato, con el fin de ajustar su información farmacológica en lo siguiente:

Precauciones y advertencias:

- Se debe interrogar a los pacientes sobre trastornos del estado de ánimo, antes de comenzar tratamiento con el medicamento topiramato.
- La eficacia del topiramato como manejo de los trastornos del estado de ánimo no se ha demostrado.

Reacciones adversas:

Puede generar alteraciones del estado de ánimo

3.6.2 RIVAROXABAN

Radicado : 17012533
 Fecha : 06/02/2017
 Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informe de seguridad

referente a los medicamentos que contienen como principio activo Rivaroxaban, de acuerdo a lo solicitado por la Agencia Regulatoria Suiza Swissmedic.

Lo anterior, teniendo en cuenta que el 18 de enero de 2017, la Agencia Regulatoria Suiza Swissmedic, luego de una revisión de seguridad, publicó una alerta sobre Información importante de seguridad para el medicamento Xarelto (Rivaroxaban): Inclusión del síndrome de Stevens-Johnson y agranulocitosis como reacciones adversas a los medicamentos en la información del producto.

De acuerdo con informes de post-comercialización, se incluirá el "síndrome de Stevens-Johnson" y la "Agranulocitosis" como potenciales reacciones adversas del producto de Xarelto, aunque con frecuencia desconocida.

Por lo anterior el titular de la autorización de Bayer (Suiza) AG informa a Swissmedic lo siguiente:

- El Síndrome de Stevens-Johnson y agranulocitosis se tomarán como efectos indeseables con frecuencia desconocida (informes a la aprobación regulatoria) en la información de la droga de Rivaroxaban.
- Estos efectos indeseables son muy raros pero pueden ser potencialmente mortales.
- Los pacientes deben informar acerca de los posibles signos y síntomas a su médico o su contacto médico cuando estos se produzcan.

Adicionalmente el pasado 17 de Enero de 2017, Bayer Colombia informó que la casa matriz de esta compañía genero a los profesionales de la salud en Suiza *“una actualización en la información de seguridad relevante de Xarelto en Suiza: de acuerdo a lo solicitado por la agencia Regulatoria Suiza Swissmedic, la “Agranulocitosis” (desorden sanguíneo y linfático) y el “Síndrome de Steven-Johnson” (desorden de la piel y tejidos subcutáneos) serán incluidos en la información del producto Xarelto en Suiza como potenciales reacciones adversas medicamentosas con frecuencia desconocida (reportes post-comercialización).”*

Bayer también informó que a la fecha, *“no existe evidencia conclusiva que justifique una asociación entre la toma de Xarelto® y la ocurrencia de Agranulocitosis y Síndrome de Steven-Johnson al tener en cuenta toda la información disponible, incluyendo los estudios clínicos de global y la información de la vigilancia post-comercialización (confirmado con el reporte de evaluación del riesgo beneficio No. 15, fecha de corte el 15 de Septiembre de 2016). Por lo tanto la inclusión de “Agranulocitosis” y “Síndrome de Steven-Johnson” como reacciones adversas medicamentosas (RAM) en la información para prescribir no se considera necesario en este momento. Ambos eventos continuarán bajo observación cercana y serán regularmente evaluados por*

Bayer como Eventos Adversos de especial interés y serán presentados en el próximo PBRERs si se recibe información relevante.” Negrilla y subrayado fuera de texto.

Por lo anterior el Grupo de Farmacovigilancia recomienda:

- Incluir como advertencia el riesgo de presentar Síndrome de Stevens-Johnson y agranulocitosis como efectos indeseables con frecuencia desconocida.
- Incluir como advertencia que estos efectos indeseables son muy raros pero pueden ser potencialmente mortales.
- Incluir en las advertencias que los pacientes tratados con Rivaroxaban deben informar acerca de los posibles signos y síntomas a su médico o su contacto médico cuando estos se produzcan.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo rivaroxaban, con el fin de ajustar su información farmacológica en lo siguiente:

Reacciones adversas:

Potenciales reacciones adversas con frecuencia desconocida: riesgo de presentar Síndrome de Stevens-Johnson y agranulocitosis.

3.11. CONSULTAS

3.11.1. OQ-CAPS

Expediente : 19960972
 Radicado : 2015148456
 Fecha : 29/05/2015
 Fecha CRC : 21/08/2016
 Interesado : Grupo técnico de Registros Sanitarios

Composición: Cada cápsula dura (0,437 g de mezcla) contiene: Vitamina A 5300 U.I., Vitamina E 50 U.I., Vitamina C 200 mg, Vitamina B1 2.5 mg, Vitamina B2 2.5 mg, Vitamina B6 2.5 mg, Nicotina mida 25.0 mg, Óxido de zinc equivalente a zinc 24.0 mg.

Forma Farmacéutica: Cápsula dura.

Indicaciones: Suplemento multivitamínico con zinc.

Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a sus componentes.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la composición cuali cuantitativa (concentración de vitaminas) del producto, sus indicaciones, contraindicaciones y advertencias, dosis y condición de venta, dando cumplimiento a lo establecido en la norma farmacológica 21.4.2.3 N10 y teniendo en cuenta que la cantidad reportada de las vitaminas y del zinc que contiene cada cápsula son inferiores a los valores de referencia diarios establecidos en el anexo 1 del Decreto 3863 de 2008 para adultos, teniendo en cuenta que la dosis diaria es de una cápsula; por lo tanto es necesario contar con su concepto para continuar con el proceso de evaluación de la solicitud de renovación del Registro Sanitario allegada bajo radicado No. 2015148456. Lo anterior teniendo en cuenta que el producto Z BEC-GRANULADO en acta 14 de 2014 numeral 3.4.9 con composición similar por dosis fue remitido a la Sala Especializada de Productos Naturales.

Los artes declara 1 cápsula diaria adulto venta sin formula facultativa

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta que el producto corresponde a un suplemento multivitamínico, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el mismo debe reclasificarse y remite la información a la Sala Especializada de Productos Fitoterapéuticos y Suplementos Dietarios.

3.11.2. CLOFAZIMINA

Radicado : 16110558
 Fecha : 19/10/2016
 Interesado : Dirección de promoción y prevención – Ministerio de Salud y Protección total

El interesado solicita al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos revisar la documentación anexa y buscar estrategias para facilitar el acceso de este medicamento para el manejo de casos de tuberculosis multidrogorresistente. (Revisión de la eficacia y seguridad de la clofazimina en el tratamiento de la tuberculosis multidrogorresistente)

Lo anterior teniendo en cuenta que el pasado 6 de octubre de 2016 se realizó el Comité Nacional asesor de la Tuberculosis y en cumplimiento de las funciones asignadas mediante Resolución 5195 de 2010, este comité indicó la necesidad de incorporar la clofazimina como medicamento para el manejo de la tuberculosis fármacoresistente, lo cual esta soportado por las guía más reciente (2016) de tratamiento de la tuberculosis resistente de la Organización Mundial de la Salud (*WHO treatment guidelines for drug-*

resistant tuberculosis .2016 Update. September Revision).
(<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250125/1/9789241549639-eng.pdf>).

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, y la normatividad vigente:

- Circular 000055 de diciembre de 2016 del Ministerio de Salud y protección social la actualización de los lineamientos para el manejo programático de tuberculosis en casos de farmacoresistencia:
- Ley 1753 de 2015 que en artículo 72 establece que el INVIMA podrá modificar a solicitud del MSPS, las indicaciones, contraindicaciones e interacciones de un medicamento, con base en la evidencia científica y por salud pública
- Decreto 677 de 1995 artículo 96 que establece que el Invima podrá autorizar, excepcionalmente, la importación de los productos de que trata el presente Decreto sin haber obtenido el registro sanitario. (Emergencias sanitarias)
- Directrices de tratamiento de la OMS para la tuberculosis resistente a los medicamentos 2016
- Lineamientos para el manejo programático de pacientes con tuberculosis farmacoresistentes que incluye los Comités de Evaluación de Casos Especiales de Tuberculosis CERCET

La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el medicamento clofazimina x 50 mg dispone de evidencia científica suficiente que demuestra la eficacia y seguridad para el manejo de pacientes que han sido diagnosticados como farmacoresistentes de acuerdo a las indicaciones del Comité Nacional Asesor de Tuberculosis

Por lo tanto, se aprueba la nueva indicación del producto clofazimine con la siguiente información:

Composición: Cada cápsula contiene 100 mg de clofazimina

Forma farmacéutica: Cápsulas de gelatina blanda

Indicaciones:

- Clofazimine está indicado como coadyuvante en el tratamiento de lepra multibacilar, lepromatosa, bordeline-lepromatosa, MID-bordeline y en el eritema nudoso leproso.

- En el manejo de la tuberculosis farmacorresistente de difícil manejo en combinación con otros medicamentos antituberculosos.
- Manejo de casos con indicación del esquema acortado para tuberculosis multidrogorresistente.
- Además de su actividad antimicrobiana primaria, la clofazimina también posee propiedades anti-inflamatorias / inmunosupresoras, que sustentan la eficacia terapéutica de clofazimina en diversos trastornos inflamatorios crónicos no microbianos, predominantemente de origen cutáneo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la clofazimina. Adminístrese con precaución en pacientes con lesión hepática o renal, embarazo, lactancia y en niños menores de doce años.

Advertencias y precauciones: Para asegurar el máximo de absorción, la clofazimina deberá tomarse con las comidas o con leche.

Nunca deberá utilizarse la clofazimina en régimen de monoterapia para el tratamiento de la tuberculosis sensible o resistente. La terapia multifarmacológica es necesaria para prevenir la emergencia de resistencia al fármaco.

Advertencias Después de la administración prolongada de altas dosis, clofazimina puede acumularse en tejidos como la pared del intestino delgado y precipitar una enteropatía si los cristales se depositan en la lámina propia de la mucosa yeyunal y los nódulos linfáticos mesentéricos, produciendo algunas veces obstrucción intestinal. Si durante el tratamiento se desarrollan síntomas gastrointestinales, la dosis debería reducirse o prolongarse el intervalo entre dosis. Los síntomas pueden remitir lentamente al retirar el fármaco. En el caso de vómitos o diarrea persistentes, el paciente debería ser hospitalizado. Las cápsulas de clofazimina, por contener butilhidroxitolueno como excipiente, pueden ser irritantes de ojos, piel y mucosas.

Si es posible, los enfermos de lepra que padezcan dolores abdominales y diarrea, así como los que tengan una lesión hepática o renal, no deberán tratarse con clofazimina. Si el tratamiento es necesario, estos pacientes deberán mantenerse bajo control médico. Dosis diarias superiores a 100 mg al día de clofazimina deberían darse el menor tiempo posible (máximo 12 meses) y solo bajo control médico. Los pacientes deben ser advertidos que la clofazimina puede causar coloración de la conjuntiva, fluido lacrimal, sudor, esputo, orina, heces, secreciones nasales, semen, leche y coloración rojiza a marrón oscura de la piel. El paciente también debería ser informado que, aunque esta coloración de la piel sea reversible, puede tardar algunos meses o años en desaparecer después de finalizar el tratamiento con clofazimina. El médico debe ser consciente que la

coloración de la piel debida a la clofazimina puede causar depresión e ideación suicida.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: Aún cuando se ha visto que la clofazimina puede aumentar la excreción urinaria de dapsona, este aumento no parece tener relevancia clínica. Asimismo, existen datos que sugieren que dapsona disminuye la actividad antiinflamatoria de clofazimina, aspecto que no ha podido ser confirmado. La clofazimina reduce la absorción de rifampicina, en los enfermos de lepra, incrementando el tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima y prolongando la semivida de eliminación sin modificar el área bajo la curva y la concentración máxima alcanzada, motivo por el que se considera que carece también de relevancia clínica.

En pacientes tratados con dosis elevadas de clofazimina (300 mg diarios) e Isoniacida (300 mg diarios), se encontraron concentraciones elevadas de clofazimina en plasma y orina, aunque las concentraciones halladas en piel fueron menores.

Embarazo y lactancia La experiencia con clofazimina en el embarazo es limitada. Aún cuando el tratamiento debería evitarse en la medida de lo posible durante el primer trimestre del embarazo, éste no deberá interrumpirse ya que la enfermedad suele agravarse durante el embarazo. La clofazimina atraviesa la barrera placentaria y se ha observado coloración de la piel de los recién nacidos. Asimismo, clofazimina se excreta en la leche materna y puede producir coloración de la piel de los lactantes, por lo que sólo debe administrarse en mujeres en periodo de lactancia si el beneficio supera el riesgo.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria Se ha comunicado disminución de la visión, cansancio y cefaleas bajo tratamiento con clofazimina. Los pacientes que experimenten estas reacciones adversas no deberán conducir vehículos o manejar maquinaria.

Reacciones adversas: Estimación de frecuencias: >10% frecuente, >1-10% ocasional, >0,001-1% rara, <0,001% casos aislados

Piel y anexos: Frecuentes: coloración entre rojiza y marrón oscura de la piel y de las lesiones leprosas, principalmente en las zonas expuestas a la luz en pacientes de tez clara, y cambios en la coloración del cabello (en el 75-100 % de pacientes). Esta coloración es reversible, aunque en el caso de la piel puede tardar en desaparecer algunos meses al finalizar el tratamiento. Ictiosis y sequedad de la piel. Ocasionales: rash, prurito. Raras: fotosensibilidad, erupciones acneiformes.

Tracto gastrointestinal: Frecuentes: náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea (en 40-50 % de pacientes). Raras: anorexia, enteropatía eosinofílica. Casos aislados: obstrucción intestinal.

Ojos: Frecuentes a ocasionales: cambios de coloración de la conjuntiva, córnea y fluido lacrimal. Ocasionales: ojos secos e irritados. Disminución de la visión. Raras: pigmentación de la mácula. Líneas pigmentadas oscuras en el subepitelio corneal debidas a depósitos de cristal, reversible después de discontinuar el tratamiento.

Sistema Nervioso Central: Raras: dolor de cabeza, cansancio. Casos aislados: depresión debido a la coloración de la piel.

Valores de laboratorio: Raras: niveles de glucemia elevados.

Otros: Frecuentes: cambios de coloración de fluidos corporales y secreciones, p.ej. sudor, esputo, orina, heces. Ocasionales: pérdida de peso. Casos aislados: infarto de bazo, linfadenopatía.

Sobredosis: No se han comunicado datos específicos para el tratamiento de la sobredosificación con clofazimina. En caso de sobredosificación aguda el estómago debe vaciarse provocando el vómito o realizando un lavado gástrico y tratamiento sintomático según sea necesario.

Indicaciones para el paciente:

- Tomar con las comidas para evitar molestias estomacales y mejorar la absorción.
- Esta medicina puede decolorar su piel y tornar las secreciones de su cuerpo de un color rosado, rojo o marrón negruzco. Esto debe desaparecer después de suspender el medicamento, pero puede tomar un largo tiempo.
- Evite asolearse y use bloqueadores solares de un factor solar alto.
- Comuníquese inmediatamente con su médico si experimenta los siguientes síntomas:
 - Deposición o diarrea ensangrentada o de color negro
 - Coloración amarillenta en la piel o en los ojos
 - Náuseas fuertes, vómito, dolor abdominal, cólicos o sensación de quemazón
 - Depresión o ideas suicidas

Dosificación y Grupo Etario:

La clofazimina se debe usar preferentemente en combinación con uno o más agentes antileproso para prevenir la aparición de resistencia a los fármacos y con tres o más agentes antituberculosis para evitar la aparición de resistencia a clofazimina o la ampliación de resistencia a otros fármacos.

Para el tratamiento de la lepra demostrada resistente a la dapsona, clofazimina debe administrarse a una dosis de 100 mg al día en combinación con uno o más fármacos antileproso durante 3 años, seguido de monoterapia con 100 mg de clofazimina diariamente. La mejoría clínica suele detectarse entre el primer y el tercer mes de tratamiento y suele ser claramente evidente en el sexto mes.

Para la lepra multibacilar sensible a la dapsona, se recomienda una terapia de combinación con otros dos fármacos antileproso. El régimen de triple fármaco debe administrarse durante al menos 1 año (Ji B. Why Multidrug Therapy for multibacillary leprosy can be shortened for 12 months. Lepra Review 1998; 69: 106 – 109)

El tratamiento de las reacciones de eritema nudoso leproso depende de la gravedad de los síntomas. En general, se debe continuar el tratamiento antileproso básico, y si se amenaza la lesión nerviosa o la ulceración cutánea, se deben administrar corticosteroides. Cuando es necesario un tratamiento prolongado con corticosteroides, la clofazimina administrada a dosis de 100 a 200 mg diarios durante un máximo de 3 meses puede ser útil para eliminar o reducir los requerimientos de corticosteroides. No se recomiendan dosis superiores a 200 mg diarios, y la dosis debe reducirse a 100 mg al día tan pronto como sea posible después de controlar el episodio reactivo. El paciente debe permanecer bajo vigilancia médica.

Dosis: Para el manejo de la tuberculosis multidrogorresistente en adultos de más de 33 kg se recomienda una dosis de 200 o 300 mg al día en los primeros dos meses y posteriormente 100 mg al día por el tiempo que se prolongue el tratamiento.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica:

4.1.1.3.N10

4.1.1.4.N10

Por tratarse de un medicamento para un evento de interés en salud pública, que se ha venido manejando como solicitud para paciente en específico, se ingresa al listado de medicamentos vitales no disponibles. Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales - Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.12. ACLARACIONES

3.12.1. BOOSTRIX® VACUNA ADSORBIDA DTPa

Expediente : 19904509
Radicado : 2016116763

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 27 de 2016, numeral 3.1.9.1., en el sentido de indicar que las reacciones adversas son las siguientes y no como aparece en el acta mencionada:

Reacciones adversas:

Datos de ensayos clínicos

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en datos obtenidos de ensayos clínicos en los que se administró Boostrix™ a 839 niños (de 4 a 9 años de edad) y 1931 adultos, adolescentes y niños (mayores de 10 años).

Las reacciones adversas notificadas se indican de acuerdo con la siguiente frecuencia:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$
Frecuentes: $\geq 1/100$ y $< 1/10$
Poco frecuentes: $\geq 1/1000$ y $< 1/100$
Raras: $\geq 1/10.000$ y $< 1/1000$
Muy raras: $< 1/10.000$

Niños de 4 a 9 años de edad

Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes: infección en las vías respiratorias superiores

Trastornos metabólicos y de la nutrición

Frecuentes: anorexia

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: irritabilidad

Trastornos del sistema nervioso**Muy frecuentes: somnolencia****Frecuentes: dolor de cabeza****Poco frecuentes: alteración de la atención****Trastornos oculares****Poco frecuentes: conjuntivitis****Trastornos gastrointestinales****Frecuentes: diarrea, vómitos, trastornos gastrointestinales****Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo****Poco frecuentes: erupción cutánea****Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración****Muy frecuentes: reacciones en el lugar de inyección (incluidos dolor, enrojecimiento e inflamación), fatiga****Frecuentes: fiebre $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ (incluida fiebre $> 39^{\circ}\text{C}$)****Poco frecuentes: otras reacciones en el lugar de inyección (como induración), dolor****Adultos, adolescentes y niños a partir de 10 años de edad****Infecciones e infestaciones****Poco frecuentes: infección en las vías respiratorias superiores, faringitis****Trastornos de la sangre y del sistema linfático****Poco frecuentes: linfadenopatía****Trastornos del sistema nervioso****Muy frecuentes: dolor de cabeza****Frecuentes: mareos****Poco frecuentes: síncope****Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos****Poco frecuentes: tos****Trastornos gastrointestinales****Frecuentes: náuseas, trastornos gastrointestinales****Poco frecuentes: diarrea, vómitos****Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo****Poco frecuentes: hiperhidrosis, prurito, erupción cutánea****Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo****Poco frecuentes: artralgia, mialgia, rigidez articular, rigidez musculoesquelética****Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración****Muy frecuentes: reacciones en el lugar de inyección (incluidos dolor, enrojecimiento e inflamación), fatiga, malestar general****Frecuentes: fiebre $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$, reacciones en el lugar de inyección (como masa en el lugar de inyección y absceso estéril en el lugar de inyección)****Poco frecuentes: fiebre $> 39^{\circ}\text{C}$, enfermedad similar a la influenza, dolor**

Reactogenicidad después de dosis repetida de Boostrix™

Los datos obtenidos de 146 sujetos sugieren que con la vacunación repetida conforme a un esquema de 0, 1, 6 meses en adultos (> 40 años de edad) ocurre un pequeño aumento de la reactogenicidad local (dolor, enrojecimiento, inflamación).

Los sujetos con primovacunación completa de 4 dosis de DTPw seguida por una dosis de Boostrix™ aproximadamente a los 10 años de edad mostraron un aumento de la reactogenicidad local después de una dosis de Boostrix™ adicional administrada 10 años después.

Datos de post-comercialización:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras: angioedema

Trastornos del sistema inmunitario

Muy raras: reacciones alérgicas, incluidas reacciones anafilácticas y anafilactoides

Trastornos del sistema nervioso

Raras: convulsiones (con o sin fiebre)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raras: urticaria

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración

Raras: inflamación generalizada en el miembro donde se aplicó la vacuna, astenia

3.12.2. KENACORT A I.M. 40 mg/mL

Expediente : 33958

Radicado : 2016138654

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 29 de 2016, numeral 3.4.18., en el sentido de recomendar aprobar lo siguiente:

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Efectos de otras drogas sobre el producto Kenacort® A IM

-Estrógenos incluyendo los anticonceptivos orales

Pueden incrementarse la vida media y la concentración del corticosteroide y disminuir la depuración.

-Inductores de la enzima hepática (por ejemplo, barbituratos, fenitoína, carbamazepina, rifampin)

Incrementada depuración metabólica del producto Kenacort® A IM. Los pacientes se deben observar cuidadosamente por una posible disminución del efecto del esteroide y por consiguiente debe ajustarse la dosis del producto Kenacort® A IM.

-Ketoconazol

Puede disminuir la depuración del corticosteroide resultando en efectos incrementados.

-Inhibidores de CYP3A4:

El acetónido de triamcinolona es un sustrato del CYP3A4. Se recomienda precaución en la administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, saquinavir, ketoconazol, telitromicina) con Kenacort® porque pueden producirse aumento de los efectos adversos sistémicos de los corticoesteroides. (Ver 7 Efectos Indeseables). Durante el uso postcomercialización, se han notificado casos de interacciones clínicamente significativas en pacientes que recibieron acetato de triamcinolona y ritonavir, produciendo efectos sistémicos de los corticoesteroides, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal.

-Drogas para la tiroides:

En los pacientes hipotiroideos la depuración metabólica de los adrenocorticoides es reducida e incrementada en los pacientes hipertiroideos. Cambios en el estado de la tiroides del paciente pueden requerir un ajuste en la dosificación del adrenocorticoide.

Efectos indeseables:

Después de la administración por cualquier vía

General: reacciones anafilactoides, reacciones anafilácticas, shock anafiláctico, agravación o enmascaramiento de las infecciones.

Sistema cardiovascular: hipertensión, síncope, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias, angitis necrosante, tromboembolismo, tromboflebitis.

Alteraciones de fluidos y de electrolitos: retención de sodio, retención de líquidos asociada con la hipertensión o con la insuficiencia cardíaca congestiva, pérdida

de potasio que puede llevar a arritmias cardiacas o cambios en el ECG, alcalosis hipocalémica.

Sistema musculo-esquelético: debilidad muscular, fatiga, miopatía, pérdida de masa muscular, osteoporosis, fracturas con compresión vertebral, retraso en la curación de las fracturas, necrosis aséptica de las cabezas del fémur y del húmero, fracturas patológicas de los huesos largos, fracturas espontáneas.

Tracto gastrointestinal: úlcera péptica con posible perforación y hemorragia subsiguiente, pancreatitis, distensión abdominal, esofagitis ulcerativa.

Dermatológicas: sanado de heridas deteriorado, piel delgada y frágil, petequia y equimosis, eritema facial, sudoración incrementada, púrpura, estrías, hirsutismo, erupciones acneiformes, lesiones similares a las del lupus eritematoso, reacción alérgica de la piel, erupción cutánea, reacciones suprimidas a pruebas de la piel.

Neuropsiquiátrico: convulsiones, incrementada presión intracraneana con papiledema (hipertensión intracraneana idiopática) usualmente después del tratamiento, vértigo, cefalea, insomnio, neuritis, parestesia, agravación de las condiciones psiquiátricas preexistentes, depresión (algunas veces severa), euforia, cambios de ánimo, síntomas psicóticos y cambios de personalidad.

Sistema endocrino: irregularidades menstruales, hemorragia vaginal postmenopáusica, desarrollo del estado Cushingoide, supresión del crecimiento en los niños, no responsividad secundaria adrenocortical y de la pituitaria, particularmente en momentos de estrés (por ejemplo, trauma, cirugía o enfermedad), reducida tolerancia al carbohidrato, manifestaciones de diabetes mellitus latente e incrementados requerimientos por insulina o agentes hipoglucémicos orales en la diabetes.

Efectos oftálmicos: cataratas subcapsulares posteriores, incrementada presión intraocular, glaucoma y exoftalmos y perforaciones de la córnea.

Trastornos metabólicos: hiperglucemia, glucosuria y balance negativo de nitrógeno debido al catabolismo de las proteínas.

3.12.3. KEPPRA® CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION 100 mg/mL
KEPPRA® TABLETAS 500 mg
KEPPRA® TABLETAS 1000 mg
KEPPRA® SOLUCIÓN ORAL

Expediente : 19999765 / 19936412 / 19936411 / 19975838
Radicado : 2016141980 / 2016141984 / 2016141987 / 2016141989
Fecha : 07/10/2016
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada frasco vial contiene 500mg de Levetiracetam
Cada tableta recubierta contiene 500mg de Levetiracetam
Cada tableta recubierta contiene 1000mg de Levetiracetam
Cada mL de solución contiene 100mg de Levetiracetam

Forma farmacéutica:

Solución inyectable
Tableta recubierta

Indicaciones: Levetiracetam está indicado como monoterapia en el tratamiento de:

- Crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes de 16 años de edad con epilepsia recientemente diagnosticada.

Levetiracetam está indicado como terapia complementaria en el tratamiento de:

- Crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y niños desde los 4 años de edad con epilepsia,
- Crisis mioclónica en adultos y adolescentes desde 12 años de edad con epilepsia mioclónica juvenil,
- Convulsión tonicoclónica generalizada primaria en adultos y adolescentes desde 12 años de edad con epilepsia generalizada idiopática.

El interesado presenta alcance al radicado 2016141980, 2016141984, 2016141987 y 2016141989 allegado mediante radicado 2016148259, 2016148255, 2016148257 y 2016148258 del 20/10/2016 respectivamente, en donde se referencia una modificación dentro de la dosificación, en donde se incluyó en la dosificación para niños y adolescentes (Para los pesos de 25kg y desde 50kg) la dosis diaria por kg de peso, siendo esto incorrecto como se muestra a continuación:

ITEM POSOLOGÍA Como aparece actualmente (Incorrecto)			ITEM POSOLOGÍA Como se solicita que aparezca (correcto)		
Peso	Dosis inicial 10 mg/kg dos veces al día	Dosis máxima 30 mg/kg dos veces al día	Peso	Dosis inicial 10 mg/kg dos veces al día	Dosis máxima 30 mg/kg dos veces al día
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1.5 ml) dos veces al día	450 mg (4.5 ml) dos veces al día	15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1.5 ml) dos veces al día	450 mg (4.5 ml) dos veces al día
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) dos veces al día	600 mg (6 ml) dos veces al día	20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) dos veces al día	600 mg (6 ml) dos veces al día
25 kg	250 mg/kg dos veces al día	750 mg/kg dos veces al día	25 kg	250 mg dos veces al día	750 mg dos veces al día
Desde 50 kg ⁽²⁾	500 mg/kg dos veces al día	1500 mg/kg dos veces al día	Desde 50 kg ⁽²⁾	500 mg dos veces al día	1500 mg dos veces al día

De acuerdo a lo anterior, se solicita que la dosificación sea aprobada según la información a continuación:

Vía de Administración:

- ◆ Keppra ® Tabletas 500mg
- ◆ Keppra ® Tabletas 1000mg
- ◆ Keppra ® Solución Oral de 100mg/mL para uso oral
- ◆ Keppra ® Concentrado para solución para perfusión 100mg/mL para uso intravenoso

Terapia Complementaria:

Para niños de 6 años y mayores, levetiracetam solución oral debe usarse para dosis menores de 250mg, cuando la dosis recomendada no sea múltiplo de 250mg y no sea loguable mediante la toma de tabletas de diferente concentración y para pacientes que no son capaces de deglutir tabletas.

Recomendaciones de dosis para niños y adolescentes:

Peso	Dosis inicial 10 mg/kg dos veces al día	Dosis máxima 30 mg/kg dos veces al día
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1.5 ml) dos veces al día	450 mg (4.5 ml) dos veces al día
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) dos veces al día	600 mg (6 ml) dos veces al día
25 kg	250 mg dos veces al día	750 mg dos veces al día
Desde 50 kg ⁽²⁾	500 mg dos veces al día	1500 mg dos veces al día

⁽¹⁾ Niños de 20 kg o menos deberán iniciar preferiblemente el tratamiento con solución oral de levetiracetam de 100 mg/ml

⁽²⁾ La dosis en niños y adolescentes de 50 kg o más es la misma que en adultos

Ancianos

Se recomienda un ajuste de dosis en pacientes ancianos con función renal comprometida.

Insuficiencia renal

La dosis diaria deberá individualizarse de acuerdo con la función renal.

Para pacientes adultos, refiérase a la siguiente tabla y ajuste la dosis según se indica. Para utilizar esta tabla de dosis, se necesita un estimado de la depuración de creatinina en ml/min del paciente. La CLcr en ml/min puede estimarse a partir de la determinación de creatinina sérica (mg/dl), para adultos y adolescentes que pesan 50 kg o más, utilizando la siguiente fórmula:

$$CLcr \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ para mujeres})$$

Después se ajusta la CLcr por el área de superficie corporal (BSA por sus siglas en inglés) como sigue:

$$CLcr \text{ (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{CLcr \text{ (ml/min)}}{BSA \text{ del sujeto (m}^2\text{)}} \times 1.73$$

Ajuste de dosis para pacientes adultos y adolescentes que pesan más de 50 kg con función renal alterada

Grupo	Depuración de creatinina (ml/min/1.73m ²)	Dosis y frecuencia
Normal	> 80	500 a 1500 mg dos veces al día
Leve	50-79	500 a 1000 mg dos veces al día
Moderada	30-49	250 a 750 mg dos veces al día
Grave	< 30	250 a 500 mg dos veces al día

Pacientes con nefropatía terminal sometidos a diálisis ⁽¹⁾ .	-	500 a 1000 mg una vez al día ⁽²⁾
---	---	---

⁽¹⁾ Se recomienda una dosis de carga de 750 mg en el primer día del tratamiento con levetiracetam.

⁽²⁾ Después de la diálisis, se recomienda una dosis suplementaria de 250 a 500 mg.

Para los niños con alteración renal, la dosis de levetiracetam debe ajustarse con base en la función renal ya que la depuración de levetiracetam está relacionada con la función renal.

Esta recomendación se basa en un estudio en adultos con alteración renal.

La CLcr en ml/min/1.73 m² puede estimarse a partir de la determinación de creatinina sérica (mg/dl) utilizando la siguiente fórmula para adolescentes jóvenes y niños (fórmula Schwartz):

$$CLcr \text{ (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Talla (cm)} \times k_s}{\text{Creatinina Sérica (mg/dl)}}$$

ks= 0.55 en Niños menores de 13 años y en adolescentes mujeres; ks= 0.7 en adolescentes hombres.

Ajuste de dosis para pacientes niños y adolescentes que pesan menos de 50Kg con función renal alterada.

		Dosis y frecuencia ⁽¹⁾
Grupo	Depuración de creatinina (ml/min/1.73m ²)	Niños y adolescentes que pesan menos de 50 kg
Normal	> 80	10 a 30 mg/kg (0.10 a 0.30 ml/kg) dos veces al día
Leve	50-79	10 a 20 mg/kg (0.10 a 0.20 ml/kg) dos veces al día
Moderada	30-49	5 a 15 mg/kg (0.05 a 0.15 ml/kg) dos veces al día
Grave	< 30	5 a 10 mg/kg (0.05 a 0.10 ml/kg) dos veces al día

Pacientes con nefropatía terminal sometidos a diálisis	-	10 a 20 mg/kg (0.10 a 0.20 ml/kg) una vez al día ⁽³⁾ ⁽⁵⁾
--	---	--

(1) Se deberá utilizar solución oral de levetiracetam para dosis menores a 250 mg, para dosis que no sean múltiplo de 250 mg cuando la dosis recomendada no sea loguable mediante la toma de tabletas de diferente concentración y para pacientes que no pueden deglutir tabletas.

(2) Se recomienda una dosis de carga de 10.5 mg/kg (0.105 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam.

(3) Se recomienda una dosis de carga de 15 mg/kg (0.15 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam.

(4) Después de la diálisis, se recomienda una dosis suplementaria de 3.5 a 7 mg/kg (0.035 a 0.07 ml/kg).

(5) Después de la diálisis, se recomienda una dosis suplementaria de 5 a 10 mg/kg (0.05 a 0.10 ml/kg).

Insuficiencia hepática

No se necesita ajuste de dosis en pacientes con deterioro hepático leve a moderado. En pacientes con deterioro hepático grave, la depuración de creatinina puede subestimar la insuficiencia renal. Por lo tanto se recomienda una reducción del 50% en la dosis diaria de mantenimiento cuando la depuración de creatinina es de < 60 ml/min/1.73m².

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 30 de 2016, numeral 3.1.9.3., en el sentido de indicar que la posología que se recomienda aprobar es la que se encuentra a continuación y no como esta en el Acta mencionada:

Nueva dosificación:

Dosis y Administración

Se puede iniciar la terapia con levetiracetam con administración intravenosa u oral. La conversión desde o hasta administración intravenosa puede realizarse de forma directa, sin ajuste de la dosis. La dosis diaria total y frecuencia de administración deberán mantenerse.

Tabletas recubiertas

Las tabletas recubiertas deben tomarse de forma oral, tragarse con una cantidad suficiente de líquido y pueden tomarse con o sin alimentos. La dosis diaria se administra en dos dosis divididas equitativamente.

Solución oral

La solución oral puede diluirse en un vaso con agua o un biberón de bebé y puede tomarse con o sin alimentos. La dosis diaria se administra en dos dosis divididas equitativamente.

Concentrado para solución para infusión

El concentrado de Levetiracetam es únicamente para uso intravenoso y la dosis recomendada debe diluirse en al menos 100 ml de un diluyente compatible y administrarse intravenosamente como infusión intravenosa de 15 minutos (véase la Sección de Incompatibilidades y Uso y Manejo)

No hay experiencia con la administración de levetiracetam intravenoso por un periodo mayor a 4 días.

El concentrado de levetiracetam es una alternativa para pacientes (adultos y niños desde 4 años de edad) cuando la administración oral no es factible temporalmente.

Vía de Administración

Keppra® Tablet 500 mg
Keppra® Tablet 1000 mg
Keppra® Solución Oral de 100 mg/mL
Para uso oral.

Keppra® Concentrado para solución para perfusión 100 mg/mL
Para uso intravenoso.

Adultos

Monoterapia

Adultos y adolescentes desde 16 años de edad

La dosis inicial recomendada es de 250 mg dos veces al día, la cual deberá aumentarse a una dosis terapéutica inicial de 500 mg dos veces al día después de dos semanas. La dosis puede aumentarse en 250 mg dos veces al día cada dos

semanas dependiendo de la respuesta clínica. La dosis máxima es de 1500 mg dos veces al día.

Terapia complementaria

Adultos (≥18 años) y adolescentes (12 a 17 años) que pesen 50 kg o más

La dosis terapéutica inicial es de 500 mg dos veces al día. Esta dosis puede iniciarse desde el primer día del tratamiento.

Dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse hasta 1500 mg dos veces al día. Se pueden hacer cambios en la dosis en aumentos o disminuciones diarias de 500 mg cada dos a cuatro semanas.

Niños

El médico debe prescribir la forma farmacéutica, presentación y concentración más apropiadas de acuerdo con la edad, peso y dosis.

La formulación en tabletas no está adaptada para su uso en niños menores de 6 años de edad. La solución oral de Levetiracetam es la formulación preferida para uso en esta población. Además, las concentraciones disponibles de las tabletas no son apropiadas para el tratamiento inicial en niños que pesan menos de 25 kg, para pacientes que no pueden tragar las tabletas, o para la administración de dosis menores a 250 mg. En todos los casos anteriores deberá utilizarse la solución oral de levetiracetam.

La seguridad y eficacia del concentrado de levetiracetam para solución para infusión en lactantes y niños menores de 4 años de edad han no han sido establecidas.

Monoterapia

La seguridad y eficacia de levetiracetam en niños y adolescentes menores de 16 años de edad como tratamiento de monoterapia no han sido establecidas. No hay datos disponibles.

Terapia complementaria

Terapia complementaria para niños (4 a 11 años) y adolescentes (12 a 17 años) que pesan menos de 50 kg

La solución oral de levetiracetam es la formulación preferida para uso en niños menores de 6 años.

Para niños de 6 años y mayores, levetiracetam solución oral debe usarse para dosis menores a 250 mg, cuando la dosis recomendada no sea múltiplo de 250 mg y no sea loggable mediante la toma de tabletas de diferente concentración y para pacientes que no son capaces de deglutir tabletas.

La dosis terapéutica inicial es de 10 mg/kg dos veces al día.

Dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse hasta 30 mg/kg dos veces al día. Los cambios en la dosis no deben exceder de aumentos o disminuciones de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas. Se deberá usar la dosis efectiva más baja.

La dosis en niños de 50 kg o más es la misma que en adultos.

Recomendaciones de dosis para niños y adolescentes:

Peso	Dosis inicial 10 mg/kg dos veces al día	Dosis máxima 30 mg/kg dos veces al día
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1.5 ml) dos veces al día	450 mg (4.5 ml) dos veces al día
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) dos veces al día	600 mg (6 ml) dos veces al día
25 kg	250 mg dos veces al día	750 mg dos veces al día
Desde 50 kg ⁽²⁾	500 mg dos veces al día	1500 mg dos veces al día

(1) Niños de 20 kg o menos deberán iniciar preferiblemente el tratamiento con solución oral de levetiracetam de 100 mg/ml

(2) La dosis en niños y adolescentes de 50 kg o más es la misma que en adultos

Ancianos

Se recomienda un ajuste de dosis en pacientes ancianos con función renal comprometida.

Insuficiencia renal

La dosis diaria deberá individualizarse de acuerdo con la función renal.

Para pacientes adultos, refiérase a la siguiente tabla y ajuste la dosis según se indica. Para utilizar esta tabla de dosis, se necesita un estimado de la depuración

de creatinina en ml/min del paciente. La CLcr en ml/min puede estimarse a partir de la determinación de creatinina sérica (mg/dl), para adultos y adolescentes que pesan 50 kg o más, utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ para mujeres})$$

Después se ajusta la CLcr por el área de superficie corporal (BSA por sus siglas en inglés) como sigue:

$$\text{CLcr (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{\text{CLcr (ml/min)}}{\text{BSA del sujeto (m}^2\text{)}} \times 1.73$$

Ajuste de dosis para pacientes adultos y adolescentes que pesan más de 50 kg con función renal alterada

Grupo	Depuración creatinina (ml/min/1.73m ²)	Dosis y frecuencia
Normal	> 80	500 a 1500 mg dos veces al día
Leve	50-79	500 a 1000 mg dos veces al día
Moderada	30-49	250 a 750 mg dos veces al día
Grave	< 30	250 a 500 mg dos veces al día
Pacientes con nefropatía terminal sometidos a diálisis (1).	-	500 a 1000 mg una vez al día(2)

(1) Se recomienda una dosis de carga de 750 mg en el primer día del tratamiento con levetiracetam.

(2) Después de la diálisis, se recomienda una dosis suplementaria de 250 a 500 mg.

Para los niños con alteración renal, la dosis de levetiracetam debe ajustarse con base en la función renal ya que la depuración de levetiracetam está relacionada con la función renal.

Esta recomendación se basa en un estudio en adultos con alteración renal.

La CLcr en ml/min/1.73 m² puede estimarse a partir de la determinación de creatinina sérica (mg/dl) utilizando la siguiente fórmula para adolescentes jóvenes y niños (fórmula Schwartz):

$$\text{CLcr (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Talla (cm)} \times \text{ks}}{\text{Creatinina Sérica (mg/dl)}}$$

ks= 0.55 en Niños menores de 13 años y en adolescentes mujeres; ks= 0.7 en adolescentes hombres.

Ajuste de dosis para pacientes niños y adolescentes que pesan menos de 50 kg con función renal alterada.

Grupo	Depuración creatinina (ml/min/1.73m ²)	Dosis y frecuencia(1)
		Niños y adolescentes que pesan menos de 50 kg
Normal	> 80	10 a 30 mg/kg (0.10 a 0.30 ml/kg) dos veces al día
Leve	50-79	10 a 20 mg/kg (0.10 a 0.20 ml/kg) dos veces al día
Moderada	30-49	5 a 15 mg/kg (0.05 a 0.15 ml/kg) dos veces al día
Grave	< 30	5 a 10 mg/kg (0.05 a 0.10 ml/kg) dos veces al día
Pacientes con nefropatía terminal sometidos a diálisis	-	10 a 20 mg/kg (0.10 a 0.20 ml/kg) una vez al día (3) (5)

1) Se deberá utilizar solución oral de levetiracetam para dosis menores a 250 mg, para dosis que no sean múltiplo de 250 mg cuando la dosis recomendada no sea loguable mediante la toma de tabletas de diferente concentración y para pacientes que no pueden deglutir tabletas.

(2) Se recomienda una dosis de carga de 10.5 mg/kg (0.105 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam.

(3) Se recomienda una dosis de carga de 15 mg/kg (0.15 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam.

(4) Después de la diálisis, se recomienda una dosis suplementaria de 3.5 a 7 mg/kg (0.035 a 0.07 ml/kg).

(5) Después de la diálisis, se recomienda una dosis suplementaria de 5 a 10 mg/kg (0.05 a 0.10 ml/kg).

Insuficiencia hepática

No se necesita ajuste de dosis en pacientes con deterioro hepático leve a moderado. En pacientes con deterioro hepático grave, la depuración de creatinina puede subestimar la insuficiencia renal. Por lo tanto se recomienda una reducción del 50% en la dosis diaria de mantenimiento cuando la depuración de creatinina es de < 60 ml/min/1.73m².

3.12.4. FLUBENDAZOL 300 mg

Radicado : 16081277

El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 25 de 2016 con respecto a la norma farmacológica 4.2.20.N10 para el producto Flubendazol 300mg.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 25 de 2016 en su numeral 3.12.2.; en el sentido de recomendar aprobar la inclusión en norma farmacológica 4.2.2.0.N10 para el producto de la referencia y no como aparece en el Acta mencionada.

3.13. INSERTOS

A) PRODUCTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

3.13.1 OLIMEL N5 E

Expediente : 20033259
 Radicado : 2016033722
 Fecha : 24/11/2016
 Interesado : Laboratorios Baxter S.A

Composición: Cada 100 mL contiene: Aceite de oliva refinado + Aceite de soya refinado 4 g, Alanina 0,476 g, Arginina 0,323 g, Acido aspartico 0,095 g, Acido glutamico 0,165 g, Glicina 0,228 g, Histidina 0,197 g, Isoleucina 0,165 g, Leucina 0,228 g, Lisina 0,259 g (como acetato de lisina 0,365 g), Metionina 0,165 g, Fenilalanina 0,228 g, Prolina 0,197 g, Serina 0,130 g, Treonina 0,165 g, Triptofano 0,055 g, Tirosina 0,009 g, Valina 0,211

g, Acetato de sodio trihidratado 0,149 g, Cloruro de potasio 0,223 g, Cloruro de magnesio hexahidratado 0,081 g, Glicerofosfato de sodio monohidratado 0,367 g, Glucosa anhidra 11,500 g (como glucosa monohidrato 12,650 g), Cloruro de calcio dihidratado 0,051g

Forma farmacéutica: Emulsión Inyectable

Indicaciones: Nutrición parenteral para adultos y niños de más de 2 años de edad, cuando es imposible, insuficiente o está contraindicada la nutrición oral o enteral.

Contraindicaciones:

En neonatos prematuros, bebés y niños de menos de 2 años de edad, ya que la relación de calorías-nitrógeno y energía suministrada son inadecuadas.

- Hipersensibilidad conocida al huevo o a las proteínas de soya, o a cualquier otro ingrediente.
- Insuficiencia renal grave o severa y el paciente no está en tratamiento de diálisis u otro tratamiento de hemofiltración.
- Insuficiencia hepática grave.
- Anomalías congénitas del metabolismo de aminoácidos.
- Trastornos graves en la coagulación de la sangre.
- Hiperlipidemia grave.
- Hiperglicemia, donde se requieren más de 6 unidades de insulina/h.
- Alto contenido en sangre de alguno de los electrolitos contenidos en el producto.
- Edema pulmonar agudo, hiperhidratación, falla cardíaca, y deshidratación hipotónica.
- Condiciones inestables tales como las siguientes enfermedades severas o graves: diabetes mellitus no tratable o tratada, shock debido a falla cardíaca inesperada, ataque cardíaco, acidosis metabólica severa, septicemia y coma.

Precauciones y advertencias.

- No administrar a través de una vena periférica.
- La infusión debe detenerse inmediatamente si se presenta cualquier signo o síntoma anormal de una reacción alérgica como sudoración, fiebre, temblor, cefalea, salpullido o dificultad para respirar.
Este producto contiene aceite de soya, el cual puede raramente causar reacciones de hipersensibilidad. Se han observado reacciones alérgicas cruzadas entre los cacahuets y la soya.
- Si el paciente presenta una desnutrición severa de manera que requiera recibir nutrición parenteral, el doctor debe iniciar el tratamiento lentamente. Además, el doctor debe monitorear periódicamente al paciente para prevenir cambios súbitos en los niveles de fluidos, vitaminas y minerales del paciente.
- El balance de agua y sales corporales y desórdenes metabólicos serán corregidos antes de iniciar la infusión intravenosa de olimel® n5e. El doctor

- monitoreará la condición del paciente mientras este recibe el producto y podrá cambiar la dosis o prescribir nutrientes adicionales tales como vitaminas, electrolitos y elementos trazadores si el paciente lo requiere.
- Se debe tener cuidado en la administración de olimel® n5e a pacientes con enfermedades renales o hepáticas, problemas de la coagulación de sangre, aumento de la osmolaridad, insuficiencia adrenal, falla cardíaca o disfunción pulmonar.
 - Para verificar la efectividad y la seguridad de la administración durante el tratamiento, el doctor deberá realizar exámenes médicos durante el mismo. Si el producto es administrado durante varias semanas, se deben realizar regularmente chequeos sanguíneos.
 - Si el paciente es un niño, se debe tener especial cuidado con la dosis correcta a administrar debido a la mayor sensibilidad de los niños al riesgo de contraer infecciones. Siempre se requiere de suplemento de vitaminas y elementos trazas.
 - No se deben adicionar componentes al producto sin previa verificación de la compatibilidad del mismo.
 - En caso de embarazo o estar en período de lactancia, consulte con el doctor antes de tomar cualquier medicamento. olimel® n5e puede ser administrado durante el embarazo y la lactancia en caso de ser necesario. Si está embarazada o si está en planes o si está lactando, el médico debe determinar si el tratamiento continúa o no. Antes de usar el producto verificar:
 - Antes de abrir el sobre bolsa o empaque secundario verifique la presencia y el color del indicador de oxígeno.
 - Comparar el color del indicador con el de referencia mostrada en la etiqueta del indicador. No usar el producto si el color del indicador no corresponde con el color de referencia impreso en la etiqueta.
 - Verificar la integridad del empaque, los sellos y la apariencia de la emulsión antes de su uso.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a Auto No. 2016008901, emitido mediante Acta No. 13 de 2016, numeral 3.13.7., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Inserto versión CCDS 2015-0000235-N
- Información para prescribir versión CCDS 2015-0000235-N

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 13 de 2016, numeral 3.13.7., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto versión CCDS 2015-0000235-N y la información para prescribir versión CCDS 2015-0000235-N, para el producto de la referencia.

**3.13.2. VOKANAMET TM TABLETAS RECUBIERTAS 150/850 mg
VOKANAMET TM TABLETAS RECUBIERTAS 150/1000 mg
VOKANAMET TM TABLETAS RECUBIERTAS 50/850 mg
VOKANAMET TM TABLETAS RECUBIERTAS 50 / 1000 mg**

Expediente : 20091261 / 20091258 / 20091260 / 20083833
 Radicado : 2016029941 / 2016029943 / 2016029945 / 2016029947
 Fecha : 28/11/2016
 Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Canagliflozina + 850 mg de clorhidrato de metformina
- Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Canagliflozina + 1000 mg de clorhidrato de metformina
- Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Canagliflozina + 850 mg de clorhidrato de metformina
- Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Canagliflozina + 1000 mg de clorhidrato de metformina

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

Vokanamet está indicado en adultos de 18 años en adelante que padezcan de diabetes mellitus del tipo 2 como complemento de la dieta y del ejercicio para mejorar el control glucémico: en pacientes que no están controlados de manera adecuada en sus dosis máximas toleradas de metformina sola en pacientes en sus dosis máximas toleradas de metformina junto con otros productos medicinales para reducir la glucosa, entre ellos la insulina, cuando estos no proporcionan un control adecuado de la glucemia. En pacientes que ya reciben el tratamiento con la combinación de Canagliflozina y metformina como tabletas separados.

Contraindicaciones:

Vokanamet está contraindicado en pacientes con: -deterioro renal moderado y grave (pacientes con TFGE < 60 ml/min/ 1,73 m² o CRCL < 60 ml/min). -acidosis metabólica aguda, que incluye cetoacidosis diabética, con o sin coma. -antecedentes de hipersensibilidad a la Canagliflozina, a la metformina o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias: general: no se ha estudiado el consumo de Vokanamet en pacientes con diabetes tipo 1 y por lo tanto no se recomienda su administración. Acidosis láctica: no es frecuente la acidosis láctica, pero puede ocurrir una complicación metabólica crítica (mortalidad alta en la ausencia de tratamiento rápido) debido a la acumulación de metformina. Los casos informados de acidosis láctica en pacientes

tratados con metformina se han producido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal importante. la incidencia de la acidosis láctica puede y debe reducirse también mediante la evaluación de otros factores de riesgo asociados tales como la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado, el consumo excesivo de alcohol, el deterioro hepático y cualquier enfermedad asociada con hipoxia. diagnóstico: debe tomarse en consideración el riesgo de acidosis láctica en el caso de síntomas no específicos, tales como calambres, trastornos digestivos, como dolor abdominal y astenia grave. La acidosis láctica se caracteriza por la disnea acidótica, el dolor abdominal, la hipotermia y el coma. Los hallazgos del laboratorio de diagnóstico son ph sanguíneo disminuido, niveles de lactosa en plasma superiores a 5 mmol/l y un índice de diferencia aniónica y lactato/piruvato aumentado. Si se sospecha la existencia de acidosis metabólica, se debe discontinuar el tratamiento con el producto medicinal y se debe hospitalizar al paciente de inmediato. Volumen intravascular reducido: debido a su mecanismo de acción, la Canagliflozina aumenta la excreción de glucosa urinaria (uge) e induce una diuresis osmótica que puede reducir el volumen intravascular. Los pacientes más susceptibles a las reacciones adversas relacionadas con un volumen intravascular reducido (p.ej., mareo postural, hipotensión ortostática o hipotensión) incluyen a los pacientes en tratamiento con diuréticos de asa, los pacientes con insuficiencia renal moderada y los pacientes de ≥ 75 años de edad. En estudios clínicos sobre la Canagliflozina controlados con placebo, se observó un aumento de la incidencia de las reacciones adversas relacionadas con un volumen intravascular reducido con la dosis de 300 mg, que se presentaron con mayor frecuencia en los primeros tres meses. Dado un volumen intravascular reducido, se observaron aumentos promedio pequeños dependientes de la dosis en la creatinina sérica y disminuciones concomitantes de TFGE en las primeras seis semanas del inicio del tratamiento con Canagliflozina. en pacientes susceptibles a reducciones mayores del volumen intravascular como las descritas con anterioridad, algunas veces se observaron mayores disminuciones de la TFGE ($> 30\%$) que luego mejoraron y, en raras ocasiones, precisaron la interrupción del tratamiento con Canagliflozina. se debe advertir a los pacientes para que informen sobre los síntomas relacionados con volumen intravascular reducido. de forma poco frecuente, estas reacciones adversas dieron lugar a la interrupción del tratamiento con Canagliflozina y generalmente se trataron con la modificación del régimen farmacológico antihipertensivo (incluidos los diuréticos) mientras se continuaba con el tratamiento con Canagliflozina. en pacientes con reducción del volumen, se recomienda corregir esta condición antes del inicio del tratamiento con Vokanamet. se debe evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con Vokanamet. se recomienda el monitoreo de la función renal más frecuente en pacientes en límite inferior de pacientes normales y en edad avanzada. no debe utilizarse Vokanamet en pacientes con TFGE < 60 ml/min/1,73 m² (CRCL < 60 ml/min). función renal: mientras el riñón excreta la metformina, se debe determinar TFGE o la depuración de creatinina antes de iniciar el tratamiento y de manera periódica posteriormente: - al menos anualmente en pacientes con una función renal normal - al menos entre dos y cuatro veces al año en pacientes con TFGE (depuración

de creatinina) en el límite inferior de pacientes normales y en edad avanzada Vokanamet se debe interrumpir si se presenta evidencia de deterioro renal (por ejemplo, en pacientes con $\text{TFGE} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ o $\text{CRCL} < 60 \text{ ml/min}$). el tratamiento con Vokanamet no debe iniciarse en pacientes con valores de $\text{TFGE} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\text{CRCL} < 60 \text{ ml/min}$) y debe interrumpirse cuando los valores de TFGE continúen en $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\text{CRCL} < 60 \text{ ml/min}$). la disminución de la función renal ocurre más comúnmente en pacientes de edad avanzada y puede ser asintomática. se debe tener cuidado especial en situaciones donde la función renal se deteriora, por ejemplo al iniciar un tratamiento antihipertensivo o diurético con un medicamento antiinflamatorio no esteroideo (aíne).el/los medicamento(s) concomitantes que pueden afectar la función renal o pueden provocar un cambio hemodinámico importante o interferir con la disposición de la metformina debe/n utilizarse con cuidado. administración del agente de contraste yodado: la administración intravascular de los agentes de contraste yodados en los estudios radiológicos pueden provocar insuficiencia renal, la cual ha sido asociada con la acidosis láctica en pacientes que reciben tratamiento con metformina. por lo tanto, el tratamiento con Vokanamet debe interrumpirse antes, o en el momento de la prueba y no restablecerse hasta 48 horas más tarde y solamente luego de que se haya vuelto a evaluar la función renal y se haya determinado que la misma es normal. cirugía: como Vokanamet contiene clorhidrato de metformina, debe discontinuarse el tratamiento 48 horas antes de la cirugía electiva con anestesia general, espinal o epidural. la administración de Vokanamet generalmente no debe reanudarse antes de transcurridas 48 horas y solamente debe hacerse luego de haber vuelto a evaluar la función renal y de haberla hallado normal. cambio en el estado clínico de los pacientes con diabetes tipo 2 controlada previamente un paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada en tratamiento con Vokanamet que desarrolla anormalidades de laboratorio o enfermedades clínicas (especialmente enfermedades imprecisas y poco definidas) debe ser evaluado rápidamente en busca de indicios de cetoacidosis o acidosis láctica. la evaluación debe incluir electrolitos séricos y cetonas, glucosa en sangre y, si se indica, los niveles de pH de la sangre, de lactato, de piruvato y de metformina. si se produce una acidosis de cualquier tipo, la administración de Vokanamet debe interrumpirse inmediatamente y deben iniciarse otras medidas correctivas adecuadas. insuficiencia hepática: como se ha asociado a la insuficiencia hepática con algunos casos de acidosis láctica con metformina, Vokanamet generalmente debe evitarse en pacientes que tengan evidencia clínica o de laboratorio que indique la presencia de una enfermedad hepática. hipoglucemia en el tratamiento complementario con insulina o secretagogos de insulina: la Canagliflozina demostró tener una baja incidencia de hipoglucemia durante su administración como monoterapia o como tratamiento complementario con agentes antihiper glucémicos no asociados con la hipoglucemia. se sabe que la insulina y los secretagogos de insulina (p.ej., sulfonilureas) causan hipoglucemia. el uso de Canagliflozina como tratamiento complementario con insulina o con un secretagogo de insulina (p.ej., las sulfonilureas) se asoció a una incidencia de hipoglucemia superior a la del placebo. por lo tanto, para reducir el riesgo de hipoglucemia, se recomienda una reducción de la dosis de insulina

o del secretagogo de insulina. infecciones micóticas genitales: de manera coherente con el mecanismo de inhibición sglt2 con aumento de uge, se informó la presencia de candidiasis vulvovaginal en mujeres y balanitis o balano postitis en hombres en los ensayos clínicos. los pacientes de sexo masculino y femenino con antecedentes de infecciones micóticas genitales tenían más probabilidades de desarrollar una infección. la balanitis o balano postitis se produjo principalmente en pacientes de sexo masculino no circuncidados; también se informaron episodios de fimosis. en un análisis conjunto de 8 ensayos controlados, el 0,2% de los pacientes de sexo masculino se sometieron a la circuncisión. la mayoría de las infecciones micóticas genitales se trataron con tratamientos fungicida tópicos, prescritos por un profesional de la salud o mediante autotratamientos mientras continuaban el tratamiento con Canagliflozina. consumo de alcohol: se sabe que el alcohol potencia el efecto de la metformina en el metabolismo del lactato. por lo tanto, se debe advertir a los pacientes que no beban alcohol en exceso mientras reciben el tratamiento con Vokanamet estados de hipoxia: el colapso cardiovascular (choque) por cualquier causa (p.ej., insuficiencia cardíaca congestiva aguda, infarto del miocardio agudo y otras enfermedades caracterizadas por la hipoxemia) se ha asociado con la acidosis láctica y también puede causar azotemia prerrenal. cuando ocurren tales episodios en pacientes en tratamiento con Vokanamet, la administración del medicamento debe discontinuarse inmediatamente.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a Auto No. 2016009149 del 31 de agosto de 2016, emitido mediante Acta No. 13 de 2016, numeral 3.13.12., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Inserto versión Abril 8 de 2016
- Información para prescribir versión Abril 8 de 2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 13 de 2016, numeral 3.13.12., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto versión Abril 8 de 2016 y la información para prescribir versión Abril 8 de 2016

3.13.3. CISPLATINO 10 mg/20 mL

Expediente : 20104162
 Radicado : 2015171628
 Fecha : 17/12/2015
 Fecha C.R. : 28/12/2016
 Interesado : Grupo Técnico de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada vial de 20 mL contiene 100mg de Cisplatino

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de tumores testiculares y tumores metastásicos del ovario. Melanoma maligno y osteosarcoma.

Contraindicaciones y Advertencias: Hipersensibilidad al medicamento, daño renal o auditivo, depresión de la médula ósea, embarazo. Durante el tratamiento deben realizarse análisis periódicos de la función sanguínea

El Grupo Técnico de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre las indicaciones, contraindicaciones, advertencias y el inserto presentado mediante radicado 2015171628 folios 264-286 versión 01.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, el Grupo de apoyo a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar la versión 01 allegada mediante radicado 2015171628 para el producto de la referencia.

Adicionalmente, las indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias para el producto en referencia son las siguientes:

Indicaciones:

- Cáncer de testículos avanzado o con metástasis
 - Cáncer de ovario avanzado o con metástasis
 - Carcinoma de vejiga avanzado o con metástasis
 - Carcinoma escamoso de cabeza y cuello avanzado o con metástasis
 - Carcinoma de pulmón no microcítico avanzado o con metástasis
 - Carcinoma de pulmón microcítico avanzado o con metástasis
 - Carcinoma de cuello uterino en combinación con otros antineoplásicos o con radioterapia
- En monoterapia o terapia combinada.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento. Daño renal o auditivo. Depresión de la médula ósea. Embarazo

Precauciones y Advertencias:

Cisplatino reacciona con el aluminio metálico. Deben evitarse las agujas, catéteres, jeringas y todos los materiales para administración intravenosa que contengan aluminio.

Debe ser administrado bajo supervisión de un médico cualificado en oncología con experiencia en el uso de quimioterapia antineoplásica con equipo de soporte necesario para el control de las reacciones anafilácticas.

La solución para perfusión no debe mezclarse con otros fármacos o aditivos.

Cisplatino ha demostrado ser ototóxico, nefrotóxico y neurotóxico acumulativo. La toxicidad causada por cisplatino puede incrementarse por el uso combinado con otros medicamentos que son tóxicos para dichos órganos o sistemas.

Antes, durante y después de la administración con cisplatino, deben determinarse los siguientes parámetros de las funciones de los órganos: función renal, función hepática, función hematopoyética (número de eritrocitos, leucocitos y trombocitos), electrolitos en suero (calcio, sodio, potasio, magnesio). Estas determinaciones deben repetirse cada semana durante toda la duración del tratamiento con cisplatino.

La repetición de la administración de cisplatino debe retrasarse hasta que los siguientes parámetros muestren valores normales:

Creatinina sérica < 130 $\mu\text{mol/l}$ (1,5 mg/dl)
 Urea < 25 mg/dl
 Número de leucocitos > 4.000/ μl (> 4.0 x 10⁹/l)
 Número de plaquetas > 100.000/ μl (> 100 x 10⁹/l)
 Audiograma: resultados dentro de la normalidad.

Cisplatino causa nefrotoxicidad acumulada grave. Una diuresis de 100 ml/hora o superior tenderá a minimizar la nefrotoxicidad del cisplatino. Esto puede conseguirse mediante hidratación previa con 2 litros de una solución intravenosa adecuada y una hidratación posterior al cisplatino similar (se recomienda 2.500 ml/m²/24 horas). Si la hidratación intensa es insuficiente para mantener una diuresis suficiente, podrá administrarse un diurético osmótico (p. ej., manitol). La hiperuricemia y la hiperalbunemia pueden predisponer a nefrotoxicidad inducida por cisplatino.

Neuropatías: Se han descrito casos graves de neuropatías, que pueden ser irreversibles y manifestarse por parestesia, arreflexia, pérdida de la propiocepción y sensación de vibraciones. También se ha descrito una pérdida de la función motora. Deberá realizarse una exploración neurológica a intervalos

periódicos, y extremarse la precaución en los pacientes con neuropatía periférica no producida por cisplatino. Antes de cada ciclo debe establecerse la ausencia de síntomas de neuropatía periférica.

Se ha observado ototoxicidad, que se manifiesta por tinnitus y/o pérdida de audición en el intervalo de alta frecuencia (de 4.000 a 8.000 Hz). En ocasiones puede producirse una reducción de la capacidad para oír el tono de una conversación. El efecto ototóxico puede ser más pronunciado en los niños que reciben cisplatino. La pérdida de audición puede ser unilateral o bilateral, y suele ser más frecuente e intensa con las dosis repetidas; sin embargo, rara vez se han descrito casos de sordera después de la dosis inicial de cisplatino. La ototoxicidad puede incrementarse con la irradiación craneal simultánea previa y puede estar relacionada con la concentración plasmática máxima de cisplatino. Se desconoce si la ototoxicidad inducida por cisplatino es reversible. Deberá realizarse una supervisión minuciosa mediante audiometría antes del inicio del tratamiento y antes de las dosis posteriores de cisplatino. También se han descrito casos de toxicidad vestibular.

Como sucede con otros productos basados en platino, pueden producirse reacciones de hipersensibilidad, que en la mayoría de los casos se dan durante la perfusión y precisan su suspensión y un tratamiento sintomático adecuado. Se han descrito reacciones cruzadas, en algunos casos mortales, con todos los compuestos con platino.

Se han observado reacciones anafilactoides a cisplatino. Estas reacciones pueden controlarse mediante la administración de antihistamínicos, adrenalina y/o glucocorticoides.

La fórmula hematológica y la función hepática deberán controlarse a intervalos periódicos.

Potencial carcinógeno: En humanos, en casos aislados, la aparición de leucemia aguda ha coincidido con el uso de cisplatino, que en general se asoció a otros agentes leucemógenos.

Cisplatino es un mutágeno bacteriano que causa aberraciones cromosómicas en cultivos de células animales. Es posible que se produzca carcinogenia, si bien no se ha demostrado. Cisplatino es teratígeno y embriotóxico en los ratones.

Pueden producirse reacciones en el lugar de la inyección durante la administración de cisplatino. Teniendo en cuenta la posibilidad de extravasación, se recomienda supervisar de cerca el lugar de la infusión para detectar una posible infiltración durante la administración del fármaco. Actualmente se desconoce un tratamiento específico para las reacciones de la extravasación.

Este citostático presentó una toxicidad más notable que la observada habitualmente con la quimioterapia antineoplásica.

La nefrotoxicidad, que es especialmente acumulativa, es grave y precisa precauciones especiales durante la administración.

Las náuseas y los vómitos pueden ser intensos y precisan un tratamiento antiemético adecuado. Asimismo, deberá realizarse un control estricto respecto a la ototoxicidad, mielodepresión y reacciones anafilácticas.

Preparación de la solución intravenosa

Se recomienda cumplir los procedimientos adecuados para la manipulación y la eliminación de los citostáticos.

Antes de la administración de la solución al paciente deberá comprobarse la transparencia de la solución y la ausencia de partículas.

Es necesario un cuidado especial en pacientes con infecciones agudas bacterianas o víricas.

Embarazo

Cisplatino puede ser tóxico para el feto si se administra a una mujer embarazada. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción y carcinogenia transplacentaria (ver sección 5.3). Cisplatino no debe usarse durante la lactancia a menos que los clínicos consideren el que en un paciente individualmente el riesgo está justificado.

Se deberán adoptar medidas adecuadas para evitar el embarazo durante el tratamiento con cisplatino y durante al menos los 6 meses posteriores.

Lactancia

Cisplatino se excreta en la leche materna. La lactancia está contraindicada durante el tratamiento con cisplatino.

Fertilidad

Se recomienda realizar una consulta con un genetista si los pacientes desean tener hijos después de finalizar el tratamiento. Puesto que el tratamiento con cisplatino puede causar infertilidad irreversible, se recomienda que los hombres que deseen concebir en el futuro soliciten asesoramiento sobre la crioconservación de su espermatozoides antes del tratamiento.

Contracepción en hombres y mujeres: Los pacientes de ambos sexos deberán utilizar medidas contraceptivas efectivas durante el tratamiento con cisplatino y hasta 6 meses después de finalizarlo.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Sin embargo, el perfil de reacciones adversas (sistema nervioso central y sentidos especiales) puede tener una influencia ligera o moderada en la capacidad de los pacientes para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes que sufran estas reacciones adversas (p. ej., somnolencia o vómitos) deben evitar conducir y utilizar máquinas

3.13.4. FLOHALE SPRAY AQUA NASAL

Expediente : 20107550

Radicado : 2016041694

Fecha : 01/04/2016

Fecha C.R. : 22/12/2016

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada spray (Dosis) inhalación contiene 50mcg de Fluticasona Propionato

Forma Farmacéutica: Suspensión para Inhalación

Indicaciones: Profilaxis y tratamiento de la rinitis alérgica estacionaria (incluyendo la fiebre del heno) y rinitis perenne.

Contraindicaciones y Advertencias:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.
- Enfermedad granulomatosa activa de tipo tuberculosis o micosis pulmonar.
- Embarazo y lactancia.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre el inserto con fecha de última revisión: Mayo de 2015, allegado mediante radicado 2016041694 del 01/04/2016, mediante el cual se solicita la concesión de registro sanitario nuevo para el producto de referencia.

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

aprobar el inserto con fecha de última revisión: Mayo de 2015, allegado mediante radicado 2016041694 del 01/04/2016 para el producto de la referencia.

Para dar cumplimiento al artículo 15 de la Resolución 2014033531 de 2014 se deja constancia en la presente acta que los asuntos relacionados en los numerales del 3.1.3. al 3.13., corresponden a casos relacionados con el otorgamiento, modificación, renovación, llamado revisión de oficio y o cualquier otro trámite asociado a registros sanitarios que requieren de la expedición del correspondiente acto administrativo por parte de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, lo anterior sin perjuicio de la revisión integral de la presente acta, que deberá surtir al interior de dicha Dependencia.

Siendo las 13:00 del día 03 de Marzo de 2017, se da por terminada la sesión ordinaria – virtual.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL G.
Miembro SEMPB Comisión Revisora

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

LUCÍA DEL ROSARIO ARTEAGA DE GARCÍA
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMPB Comisión Revisora



JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria Ejecutiva SEMPB Comisión Revisora

FRANCISCO JAVIER ESTEBAN SIERRA
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos (E)
Secretario Técnico de la Sala Especializada de Medicamentos
y Productos Biológicos de la Comisión Revisora