

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 29

SESIÓN ORDINARIA - VIRTUAL

24 Y 25 DE NOVIEMBRE DE 2016

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.7. RESPUESTA A REVISIONES DE OFICIO
 - 3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES
 - 3.15. PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

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

Acta No. 27 de 2016

Acta No. 28 de 2016

3. TEMAS A TRATAR

3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

A) PRODUCTOS DE SÍNTESIS

3.3.1. JARDIANCE 10mg JARDIANCE 25mg

Expediente : 20073367 / 20061998
Radicado : 2015169750 / 2016098153
Fecha : 21/07/2016
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Radicado : 2016066674 / 2016119525

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene 10 mg de empagliflozina.
Cada comprimido recubierto contiene 25 mg de empagliflozina.

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos

Indicaciones: Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina. - para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada con otros medicamentos hipoglicemiantes, incluyendo insulina, cuando éstos junto con la dieta y el ejercicio no proveen adecuado control de glicemia

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a empagliflozina o a cualquiera de los componentes del medicamento. Insuficiencia renal grave, menores de 18 años.

Precauciones: jardiance® no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 o en el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Los pacientes mayores de 75 años tienen un mayor riesgo de depleción de volumen, por lo tanto, jardiance® debe prescribirse con precaución en estos pacientes.

Advertencias:

- este producto contiene 113 mg de lactosa por dosis diaria recomendada. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, por ejemplo galactosemia no deben tomar este medicamento.
- Teniendo en cuenta los problemas de infecciones urinarias que se pueden presentar se recomienda supervisión y monitoreo.
- No se recomienda en pacientes mayores de 75 años por cuanto no hay evidencia suficiente.
- La experiencia en pacientes con falla cardíaca y falla hepática es limitada
- No se recomienda el uso concomitante con pioglitazona por incremento en el riesgo de cáncer de vejiga

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016006146, emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.3.12, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia.

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Inserto versión 20151103 del 03 de Noviembre de 2015
- Información para prescribir versión 20151103 del 03 de Noviembre de 2015.

Nuevas indicaciones:

Jardiance® está indicado como tratamiento complementario de un régimen de dieta y ejercicio físico para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).

Prevención de eventos cardiovasculares:

Jardiance® está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular para reducir el riesgo de:

- Mortalidad por todas las causas al reducir la muerte cardiovascular
- Muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad a empagliflozina o a cualquiera de los excipientes.

En el caso de trastornos hereditarios raros que puedan ser incompatibles con alguno de los excipientes del producto, el uso de este producto está contraindicado.

Insuficiencia renal grave, menores de 18 años.

Advertencias y precauciones especiales:

Jardiance® no debe ser utilizado en pacientes con diabetes tipo 1.

Cetoacidosis diabética:

Jardiance® no debe utilizarse para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Se han informado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD) en pacientes tratados con inhibidores del SGLT-2 (transportador de sodio-glucosa tipo 2), incluida la empagliflozina.

En varios de los casos informados, la afección se presentó de manera atípica con un aumento apenas moderado de los valores de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250mg/dl).

Debe considerarse el riesgo de cetoacidosis diabética en caso de síntomas inespecíficos, tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad para respirar, confusión, fatiga inusual o somnolencia.

En caso de presentarse estos síntomas, los pacientes deben ser evaluados de inmediato para descartar la presencia de cetoacidosis, independientemente del nivel de glucosa en sangre. Debe considerarse la suspensión o interrupción temporal de Jardiance®, hasta que se aclare la situación.

Los pacientes que pueden presentar mayor riesgo de padecer CAD mientras toman inhibidores del SGLT2 son aquellos que siguen una dieta muy baja en carbohidratos (dado que la combinación puede incrementar más la producción de cuerpos cetónicos), pacientes con deshidratación severa, y pacientes con antecedentes de cetoacidosis o que tienen una baja reserva funcional de las células beta. Jardiance® se debe usar con precaución en estos pacientes. Se debe tener precaución al reducir la dosis de insulina en pacientes que requieran insulina.

Uso en pacientes con deterioro renal

El uso de Jardiance® no está recomendado en pacientes con un cuadro de TFGe <30ml/min/1,73 m².

Monitoreo de la función renal

Debido a su mecanismo de acción, la eficacia de la empagliflozina es dependiente de la función renal. Por lo tanto, se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar la terapia con Jardiance® y a intervalos periódicos durante el tratamiento, como mínimo una vez al año.

Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen:

Con base en el mecanismo de acción de los inhibidores del SGLT 2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria terapéutica puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo tanto, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por la empagliflozina podría suponer un riesgo, como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad en adelante.

En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado de volumen (p. ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con Jardiance® hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

Infecciones de las vías urinarias:

En los estudios combinados doble ciego controlados con placebo de 18 a 24 semanas de duración, la frecuencia general de infecciones de las vías urinarias informadas como un evento adverso fue más alta que la observada con el placebo en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg, y similar a la observada con el placebo en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg. Las infecciones complicadas de las vías urinarias (incluyendo infecciones serias de las vías urinarias, pielonefritis o urosepsis) se produjeron con una frecuencia similar en los pacientes tratados con empagliflozina en comparación con aquellos que recibieron placebo. Sin embargo, debe considerarse la interrupción temporal de Jardiance® en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

Pacientes de edad avanzada:

Los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un mayor riesgo de tener un cuadro de depleción de volumen; por lo tanto, Jardiance® debe prescribirse con precaución en estos pacientes. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad en adelante es limitada. No se recomienda el inicio de un tratamiento con Jardiance® en esta población.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 05 de 2016, numeral 3.3.12., ya que la información allegada y el análisis independiente de la literatura disponible no aportan evidencia robusta que la respalden la nueva indicación, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia.

3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES

A) PRODUCTOS BIOLÓGICOS / BIOTECNOLÓGICOS

3.4.1 XOLAIR® 150 MG

Expediente : 19953339
 Radicado : 2016144387
 Fecha : 12/10/2016
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada 1.2mL de producto reconstituido contiene 150mg de Omalizumab.

Forma Farmacéutica: Polvo para reconstitución

Indicaciones: Xolair (omalizumab) está indicado para el tratamiento de los adultos y niños (mayores de 6 años) afectados de asma alérgica persistente moderada o grave, cuyos síntomas no pueden controlarse debidamente con corticoesteroides inhalados. Xolair (omalizumab) está indicado como tratamiento adicional/complementario de adultos y adolescentes (mayores de 12 años) afectados con urticaria crónica espontánea, que han sido refractarios a la terapia estándar con antihistamínicos.

Contraindicaciones: Reacciones alérgicas: como sucede con cualquier otra proteína, pueden sobrevenir reacciones alérgicas locales o generales, incluso reacciones anafilácticas, cuando se administra xolair. Por consiguiente, se debe tener a mano algún medicamento para el tratamiento inmediato de las reacciones anafilácticas tras la administración de xolair. Se debe comunicar al paciente la posibilidad de que ocurran dichas reacciones y que, en caso de padecerlas, acuda al médico de inmediato. Rara vez se han observado reacciones anafilácticas en los ensayos clínicos. Desde la comercialización del producto se han registrado reacciones anafilácticas y anafilactoides después de la primera administración o de administraciones posteriores de xolair. Casi todas esas reacciones ocurrieron en un plazo de dos horas, pero algunas después de dos horas. Al igual que sucede con otros anticuerpos monoclonales humanizados obtenidos por ingeniería genética, los pacientes pueden, en contadas ocasiones, generar anticuerpos contra el omalizumab. Rara vez se han registrado casos de enfermedad del suero y reacciones similares a la enfermedad del suero (que son reacciones de hipersensibilidad retardada de tipo iii) en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales humanizados, como el omalizumab. Estas reacciones comienzan típicamente 1-5 días después de la administración de la primera inyección o de las inyecciones siguientes e incluso después de tratamientos más prolongados. Entre los síntomas indicativos de la enfermedad del suero figuran artritis o artralgias, exantemas (urticaria u otras formas), fiebre y linfadenopatías. Los antihistamínicos y los

corticoesteroides pueden ser útiles para prevenir o tratar este trastorno y hay que pedir a los pacientes que refieran cualquier síntoma sospechoso. Parasitosis: la ige puede estar implicada en reacciones inmunitarias a ciertas infestaciones. Un ensayo comparativo con placebo efectuado en pacientes alérgicos con riesgo crónico elevado de helmintosis reveló un leve aumento de la tasa de infestación con el omalizumab, pero el curso, la gravedad y la respuesta al tratamiento de la infestación no presentaban diferencias. La tasa de helmintosis en el programa clínico general, que no fue diseñado para detectar tales infestaciones, fue inferior a 1 de cada 1000 pacientes. No obstante, podría ser necesario tener cautela en pacientes expuestos a un elevado riesgo de contraer helmintosis, especialmente cuando se viaje a zonas donde las helmintosis sean endémicas. Si los pacientes no responden al tratamiento antihelmítico recomendado, hay que pensar en retirar el tratamiento con xolair. Generales: xolair no está indicado para el tratamiento de las agudizaciones del asma, de los broncoespasmos agudos ni de los estados asmáticos de carácter agudo. Xolair no ha sido estudiado en pacientes con síndrome de hiperinmunoglobulinemia e o aspergilosis broncopulmonar alérgica, ni como tratamiento preventivo de reacciones anafilácticas. Xolair no ha sido suficientemente estudiado como tratamiento de la dermatitis atópica, la rinitis alérgica o la alergia alimentaria. Tampoco ha sido estudiado en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, procesos mediados por inmunocomplejos o disfunción renal o hepática subyacente. Se debe tener cautela cuando se administre xolair a estos pacientes. No se recomienda la interrupción brusca de la administración de corticoesteroides sistémicos o inhalados después de instaurar la terapia con xolair. Las reducciones de los corticoesteroides deben realizarse bajo supervisión directa de un médico y posiblemente deban hacerse de forma gradual. Recomendación al usuario: este producto debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular. Jeringa precargada, individuos sensibles al látex: el capuchón desmontable de la aguja de la jeringa precargada con la solución inyectable de xolair contiene un derivado del látex o goma natural. Aunque no se detectan restos de látex (goma natural) en el capuchón desmontable de la aguja, todavía no se ha estudiado la seguridad del uso de la solución inyectable de xolair en jeringa precargada en personas sensibles al latex.

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.
- Inserto versión NPI, 22 de Julio de 2015.
- Información para prescribir versión NPI, 22 de Julio de 2015.
- Declaración sucinta versión NPI, 22 de Julio de 2015.

Nuevas reacciones adversas:

Asma alérgica

Resumen del perfil toxicológico

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos con adultos y adolescentes (mayores de 12 años) fueron cefaleas y reacciones en el lugar de la inyección, como dolor, tumefacción, eritema y prurito. En los estudios clínicos efectuados en pacientes de 6 a <12 años de edad, las reacciones adversas más frecuentes fueron las cefaleas, la fiebre y el dolor en la parte superior del abdomen. La mayoría de los acontecimientos eran de intensidad leve o moderada.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos

La Tabla 5 recoge las reacciones adversas registradas en los estudios clínicos en la población total con asma alérgica tratada con Xolair del análisis de la seguridad, desglosadas por clase de órgano, aparato o sistema y por frecuencia. Según su frecuencia se clasifican en: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$; $< 1/10$), infrecuentes ($\geq 1/1000$; $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 5 Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos

Infecciones e infestaciones	
Infrecuente	Faringitis
Raro:	Parasitosis
Trastornos del sistema inmunitario	
Raro:	Reacciones anafilácticas y otros trastornos alérgicos, producción de anticuerpos contra el fármaco
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuente	Cefalea**
Infrecuente	Mareos, somnolencia, parestesias, síncope
Trastornos vasculares	
Infrecuente	Hipotensión postural, crisis vasomotoras
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Infrecuente	Tos, broncoespasmo alérgico
Raro:	Edema laríngeo
Trastornos gastrointestinales	
Frecuente	Dolor en la parte superior del abdomen*
Infrecuente	Náuseas, diarrea, signos y síntomas dispépticos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Infrecuente	Urticaria, exantema, prurito, <u>fotosensibilidad</u>
Raro:	<u>Angioedema</u>
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	
Muy frecuente	Fiebre (pirexia)*
Frecuente	Reacciones en el lugar de la inyección, como dolor, eritema, prurito e hinchazón
Infrecuente	Aumento de peso, fatiga, brazos edematosos, síndrome <u>seudogripal</u>

*: En niños de entre 6 y <12 años de edad

**: Muy frecuente en niños de entre 6 y <12 años de edad

Las frecuencias de las reacciones adversas observadas en los pacientes que recibieron el tratamiento activo fueron muy similares a las del grupo de comparación.

Lista de reacciones adversas mencionadas en notificaciones espontáneas desde la comercialización del producto.

Las reacciones que se describen a continuación se han identificado a través de notificaciones espontáneas.

Trastornos del sistema inmunitario Reacciones anafilácticas y anafilactoides después de la primera administración o de administraciones subsiguientes, enfermedad del suero.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Alopecia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Trombocitopenia idiopática grave.
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: Vasculitis granulomatosa alérgica (síndrome de Churg-Strauss).

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo: Artralgia, mialgia, hinchazón articular.

Urticaria espontánea crónica (UEC)

Resumen del perfil toxicológico

La seguridad y la tolerabilidad del omalizumab se evaluaron en 975 pacientes con UEC, de los cuales 733 recibieron omalizumab durante 12 semanas en dosis de 75, 150 o 300 mg cada cuatro semanas, y 242, el placebo. En 490 de los pacientes tratados con omalizumab la administración duró 24 semanas. De los pacientes tratados con omalizumab durante 12 semanas, 175 recibieron la dosis recomendada de 150 mg, y 412, la de 300 mg. De los pacientes tratados con omalizumab durante 24 semanas, 87 recibieron la dosis recomendada de 150 mg, y 333, la de 300 mg.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos con las dosis recomendadas (150 o 300 mg)

La Tabla 6 presenta, ordenadas por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, las reacciones adversas descritas con las dosis recomendadas (150 mg y 300 mg) en los tres estudios de fase III. Tales reacciones se observaron en $\geq 1\%$ de los pacientes de cualquier grupo de tratamiento, con mayor frecuencia ($\geq 2\%$) en los que recibieron el omalizumab que en los tratados con el placebo, según una evaluación médica. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema las reacciones adversas figuran por orden decreciente de frecuencia. La categoría de frecuencia de cada reacción adversa se define según la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\,000$); (de frecuencia) desconocida (no se puede calcular con los datos disponibles).

Tabla 6 Reacciones adversas registradas en la base de datos conjuntos de seguridad en la UEC (desde el día 1 hasta la semana 12) con las dosis recomendadas

Reacciones adversas (por término preferido del MedDRA)	Omalizumab – estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g en conjunto			Categoría de frecuencia
	Placebo N=242	150 mg N=175	300 mg N=412	
Infecciones e infestaciones				
Rinofaringitis	17 (7,0%)	16 (9,1%)	27 (6,6%)	Frecuente
Sinusitis	5 (2,1%)	2 (1,1%)	20 (4,9%)	Frecuente
Infección viral de las vías respiratorias altas	0	4 (2,3%)	2 (0,5%)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	7 (2,9%)	21 (12,0%)	25 (6,1%)	Muy frecuente
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo				
Artralgia	1 (0,4%)	5 (2,9%)	12 (2,9%)	Frecuente

Acontecimientos descritos adicionalmente en cualquier momento del período de tratamiento entre el día 1 y la semana 24 (estudios Q4881g y Q4883g) que cumplieran los criterios de reacciones adversas:

Infecciones e infestaciones: infección de las vías respiratorias altas (placebo: 3,1%, 150 mg: 3,4%, 300 mg: 5,7%), infección urinaria (placebo: 1,8%, 150 mg: 4,6%, 300 mg: 2,4%).

Trastornos del sistema nervioso: cefalea sinusal [por congestión de los senos paranasales] (placebo: 0%, 150 mg: 2,3%, 300 mg: 0,3%).

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo: mialgia (placebo: 0%, 150 mg: 2,3%, 300 mg: 0,9%), dolor en las extremidades (placebo: 0%, 150 mg: 3,4%, 300 mg: 0,9%), dolor osteomuscular (placebo: 0%, 150 mg: 2,3%, 300 mg: 0,9%).

Trastornos generales y en el lugar de la administración: pirexia (placebo: 1,2%, 150 mg: 3,4%, 300 mg: 0,9%).

Reacciones en el lugar de la inyección: durante los estudios, las reacciones en el lugar de la inyección fueron más frecuentes en los pacientes del grupo del omalizumab que en los del placebo (300 mg: 2,7%, 150 mg: 0,6%, placebo: 0,8%) y consistían en inflamación, eritema, dolor, equimosis, prurito, hemorragia y urticaria.

Descripción de los aspectos toxicológicos más importantes para las indicaciones de asma alérgica y UEC

Los estudios clínicos en la UEC no han arrojado ningún dato importante que pudiera exigir una modificación de los apartados siguientes.

Anafilaxia

Se ha estimado que, desde la comercialización del producto, la frecuencia de anafilaxia en pacientes tratados con Xolair ha sido del 0,2%, tomando como base de cálculo el número total de reacciones anafilácticas notificadas y una exposición total estimada superior a 500 000 años-paciente.

El riesgo de presentar reacciones anafilácticas después de la administración de Xolair podría ser mayor en los pacientes con antecedentes de anafilaxia sin relación con el omalizumab.

Tumores malignos

En los ensayos clínicos iniciales realizados en adultos y adolescentes (mayores de 12 años) se observó un desequilibrio numérico de casos de cáncer entre el grupo del tratamiento activo y el grupo de comparación. Los casos observados fueron infrecuentes ($< 1/100$) en ambos grupos de tratamiento activo y de comparación. En un estudio posterior de observación quinquenal de 5007 pacientes tratados con Xolair y de 2829 pacientes no tratados con Xolair, las tasas de incidencia de tumores malignos primarios por 1000 años-paciente fueron de 16,01 (295/18 426 años-paciente) y de 19,07 (190/9963 años-paciente), respectivamente, lo cual no indica un riesgo elevado de neoplasia maligna (cociente de tasas de incidencia: 0,84; intervalo de confianza del 95%: 0,62–1,13). En otro análisis de los estudios clínicos comparativos con placebo, aleatorizados y con doble enmascaramiento, en los que participaron 4254 pacientes que recibieron Xolair y 3178 pacientes tratados con placebo, el tratamiento con Xolair no se asoció a un mayor riesgo de neoplasia maligna, a juzgar por las tasas de incidencia de 4,14 (14/3382 años-paciente) del grupo de Xolair y de 4,45 (11/2474 años-paciente) del grupo del placebo (cociente de tasas de incidencia: 0,93; intervalo de confianza del 95%: 0,39 –2,27).

La tasa de incidencia general de neoplasia maligna observada en el programa de ensayos clínicos de Xolair fue comparable a la que se observa en la población general.

No hubo casos de neoplasia maligna en los pacientes de 6 a <12 años de edad del grupo del omalizumab de los ensayos clínicos, y se registró un solo caso de neoplasia maligna en el grupo de comparación.

Accidentes tromboembólicos arteriales

En los ensayos clínicos comparativos y durante los análisis provisionales de un estudio de observación, se apreció un desequilibrio numérico de accidentes tromboembólicos

arteriales (ATA) tales como accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios, infartos de miocardio, anginas inestables o muertes de origen cardiovascular (que incluyen las muertes por causas desconocidas). En el análisis final del estudio de observación, la tasa de ATA por 1000 años-paciente fue de 7,52 (115/15 286 años-paciente) en el grupo de Xolair, y de 5,12 (51/9963 años-paciente) en el grupo de comparación. En un análisis multivariado en el que se controlaron los factores de riesgo cardiovascular iniciales disponibles, el cociente de riesgos instantáneos (hazard ratio) fue de 1,32 (intervalo de confianza del 95%: 0,91–1,91). Un análisis separado de todos los ensayos clínicos comparativos con placebo, aleatorizados y con doble enmascaramiento de 8 o más semanas de duración, reveló que la tasa de ATA era de 2,69 (5/1856 años-paciente) en los pacientes que habían recibido Xolair, y de 2,38 (4/1680 años-paciente) en los del grupo del placebo (cociente de tasas de incidencia: 1,13; intervalo de confianza del 95%: 0,24–5,71).

Trombocitos

En los estudios clínicos, pocos pacientes presentaron cifras de trombocitos por debajo del límite inferior del intervalo normal de valores de laboratorio. Ninguna de estas variaciones se asoció a episodios hemorrágicos o a una disminución de la hemoglobina. No se han notificado en seres humanos (pacientes mayores de 6 años de edad) disminuciones persistentes de las cifras trombocíticas como las que se observaron en otros primates.

Parasitosis

En pacientes alérgicos con riesgo crónico elevado de helmintosis, un ensayo comparativo con placebo reveló un ligero aumento cuantitativo de la tasa de infestación con el omalizumab, que no fue estadísticamente significativo. El curso, la gravedad y la respuesta al tratamiento de las infestaciones permanecieron inalterados.

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:

- **Modificación de reacciones adversas.**
- **Inserto versión NPI, 22 de Julio de 2015.**
- **Información para prescribir versión NPI, 22 de Julio de 2015.**
- **Declaración sucinta versión NPI, 22 de Julio de 2015.**

Nuevas reacciones adversas:

Asma alérgica

Resumen del perfil toxicológico

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos con adultos y adolescentes (mayores de 12 años) fueron cefaleas y reacciones en el lugar de la inyección, como dolor, tumefacción, eritema y prurito. En los estudios clínicos efectuados en pacientes de 6 a <12 años de edad, las reacciones adversas más frecuentes fueron las cefaleas, la fiebre y el dolor en la parte superior del abdomen. La mayoría de los acontecimientos eran de intensidad leve o moderada.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos La Tabla 5 recoge las reacciones adversas registradas en los estudios clínicos en la población total con asma alérgica tratada con Xolair del análisis de la seguridad, desglosadas por clase de órgano, aparato o sistema y por frecuencia. Según su frecuencia se clasifican en: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$; $< 1/10$), infrecuentes ($\geq 1/1000$; $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 5 Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos

Infecciones e infestaciones	
Infrecuente	Faringitis
Raro:	Parasitosis
Trastornos del sistema inmunitario	
Raro:	Reacciones anafilácticas y otros trastornos alérgicos, producción de anticuerpos contra el fármaco
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuente	Cefalea**
Infrecuente	Mareos, somnolencia, parestesias, síncope
Trastornos vasculares	
Infrecuente	Hipotensión postural, crisis vasomotoras
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Infrecuente	Tos, broncoespasmo alérgico
Raro:	Edema laríngeo
Trastornos gastrointestinales	
Frecuente	Dolor en la parte superior del abdomen*
Infrecuente	Náuseas, diarrea, signos y síntomas dispépticos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Infrecuente	Urticaria, exantema, prurito, <u>fotosensibilidad</u>
Raro:	<u>Angioedema</u>
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	
Muy frecuente	Fiebre (pirexia)*
Frecuente	Reacciones en el lugar de la inyección, como dolor, eritema, prurito e hinchazón
Infrecuente	Aumento de peso, fatiga, brazos edematosos, síndrome <u>pseudogripal</u>

*: En niños de entre 6 y <12 años de edad

**: Muy frecuente en niños de entre 6 y <12 años de edad

Las frecuencias de las reacciones adversas observadas en los pacientes que recibieron el tratamiento activo fueron muy similares a las del grupo de comparación.

Lista de reacciones adversas mencionadas en notificaciones espontáneas desde la comercialización del producto.

Las reacciones que se describen a continuación se han identificado a través de notificaciones espontáneas.

Trastornos del sistema inmunitario Reacciones anafilácticas y anafilactoides después de la primera administración o de administraciones subsiguientes, enfermedad del suero.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Alopecia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Trombocitopenia idiopática grave. Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: Vasculitis granulomatosa alérgica (síndrome de Churg-Strauss).

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo: Artralgia, mialgia, hinchazón articular.

Urticaria espontánea crónica (UEC)

Resumen del perfil toxicológico

La seguridad y la tolerabilidad del omalizumab se evaluaron en 975 pacientes con UEC, de los cuales 733 recibieron omalizumab durante 12 semanas en dosis de 75, 150 o 300 mg cada cuatro semanas, y 242, el placebo. En 490 de los pacientes tratados con omalizumab la administración duró 24 semanas. De los pacientes tratados con omalizumab durante 12 semanas, 175 recibieron la dosis recomendada de 150 mg, y 412, la de 300 mg. De los pacientes tratados con omalizumab durante 24 semanas, 87 recibieron la dosis recomendada de 150 mg, y 333, la de 300 mg.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos con las dosis recomendadas (150 o 300 mg)

La Tabla 6 presenta, ordenadas por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, las reacciones adversas descritas con las dosis recomendadas (150 mg y 300 mg) en los tres estudios de fase III. Tales reacciones se observaron en $\geq 1\%$ de los pacientes de cualquier grupo de tratamiento, con mayor frecuencia ($\geq 2\%$) en los que recibieron el omalizumab que en los tratados con el placebo, según una evaluación médica. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema las reacciones adversas figuran por orden decreciente de frecuencia. La categoría de frecuencia de cada reacción adversa se define según la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$); (de frecuencia) desconocida (no se puede calcular con los datos disponibles).

Tabla 6 Reacciones adversas registradas en la base de datos conjuntos de seguridad en la UEC (desde el día 1 hasta la semana 12) con las dosis recomendadas

Reacciones adversas (por término preferido del MedDRA)	Omalizumab – estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g en conjunto			Categoría de frecuencia
	Placebo N=242	150 mg N=175	300 mg N=412	
Infecciones e infestaciones				
Rinofaringitis	17 (7,0%)	16 (9,1%)	27 (6,6%)	Frecuente
Sinusitis	5 (2,1%)	2 (1,1%)	20 (4,9%)	Frecuente
Infección viral de las vías respiratorias altas	0	4 (2,3%)	2 (0,5%)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	7 (2,9%)	21 (12,0%)	25 (6,1%)	Muy frecuente
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo				
Artralgia	1 (0,4%)	5 (2,9%)	12 (2,9%)	Frecuente

Acontecimientos descritos adicionalmente en cualquier momento del período de tratamiento entre el día 1 y la semana 24 (estudios Q4881g y Q4883g) que cumplieran los criterios de reacciones adversas:

Infecciones e infestaciones: infección de las vías respiratorias altas (placebo: 3,1%, 150 mg: 3,4%, 300 mg: 5,7%), infección urinaria (placebo: 1,8%, 150 mg: 4,6%, 300 mg: 2,4%).

Trastornos del sistema nervioso: cefalea sinusal [por congestión de los senos paranasales] (placebo: 0%, 150 mg: 2,3%, 300 mg: 0,3%).

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo: mialgia (placebo: 0%, 150 mg: 2,3%, 300 mg: 0,9%), dolor en las extremidades (placebo: 0%, 150 mg: 3,4%, 300 mg: 0,9%), dolor osteomuscular (placebo: 0%, 150 mg: 2,3%, 300 mg: 0,9%).

Trastornos generales y en el lugar de la administración: pirexia (placebo: 1,2%, 150 mg: 3,4%, 300 mg: 0,9%).

Reacciones en el lugar de la inyección: durante los estudios, las reacciones en el lugar de la inyección fueron más frecuentes en los pacientes del grupo del omalizumab que en los del placebo (300 mg: 2,7%, 150 mg: 0,6%, placebo: 0,8%) y consistían en inflamación, eritema, dolor, equimosis, prurito, hemorragia y urticaria.

Descripción de los aspectos toxicológicos más importantes para las indicaciones de asma alérgica y UEC

Los estudios clínicos en la UEC no han arrojado ningún dato importante que pudiera exigir una modificación de los apartados siguientes.

Anafilaxia

Se ha estimado que, desde la comercialización del producto, la frecuencia de anafilaxia en pacientes tratados con Xolair ha sido del 0,2%, tomando como base de cálculo el número total de reacciones anafilácticas notificadas y una exposición total estimada superior a 500 000 años-paciente.

El riesgo de presentar reacciones anafilácticas después de la administración de Xolair podría ser mayor en los pacientes con antecedentes de anafilaxia sin relación con el omalizumab.

Tumores malignos

En los ensayos clínicos iniciales realizados en adultos y adolescentes (mayores de 12 años) se observó un desequilibrio numérico de casos de cáncer entre el grupo del tratamiento activo y el grupo de comparación. Los casos observados fueron infrecuentes ($< 1/100$) en ambos grupos de tratamiento activo y de comparación. En un estudio posterior de observación quinquenal de 5007 pacientes tratados con Xolair y de 2829 pacientes no tratados con Xolair, las tasas de incidencia de tumores malignos primarios por 1000 años-paciente fueron de 16,01 (295/18 426 años-paciente) y de 19,07 (190/9963 años-paciente), respectivamente, lo cual no indica un riesgo elevado de neoplasia maligna (cociente de tasas de incidencia: 0,84; intervalo de confianza del 95%: 0,62–1,13). En otro análisis de los estudios clínicos comparativos con placebo, aleatorizados y con doble enmascaramiento, en los que participaron 4254 pacientes que recibieron Xolair y 3178 pacientes tratados con placebo, el tratamiento con Xolair no se asoció a un mayor riesgo de neoplasia maligna, a juzgar por las tasas de incidencia de 4,14 (14/3382 años-paciente) del grupo de Xolair y de 4,45 (11/2474 años-paciente) del grupo del placebo (cociente de tasas de incidencia: 0,93; intervalo de confianza del 95%: 0,39–2,27).

La tasa de incidencia general de neoplasia maligna observada en el programa de ensayos clínicos de Xolair fue comparable a la que se observa en la población general.

No hubo casos de neoplasia maligna en los pacientes de 6 a <12 años de edad del grupo del omalizumab de los ensayos clínicos, y se registró un solo caso de neoplasia maligna en el grupo de comparación.

Accidentes tromboembólicos arteriales

En los ensayos clínicos comparativos y durante los análisis provisionales de un estudio de observación, se apreció un desequilibrio numérico de accidentes tromboembólicos arteriales (ATA) tales como accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios, infartos de miocardio, anginas inestables o muertes de origen cardiovascular (que incluyen las muertes por causas desconocidas). En el análisis final del estudio de observación, la tasa de ATA por 1000 años-paciente fue de 7,52 (115/15 286 años-paciente) en el grupo de Xolair, y de 5,12 (51/9963 años-paciente) en el grupo de comparación. En un análisis multivariado en el que se controlaron los factores de riesgo cardiovascular iniciales disponibles, el cociente de riesgos instantáneos (hazard ratio) fue de 1,32 (intervalo de confianza del 95%: 0,91–1,91). Un análisis separado de todos los ensayos clínicos comparativos con placebo, aleatorizados y con doble enmascaramiento de 8 o más semanas de duración, reveló que la tasa de ATA era de 2,69 (5/1856 años-paciente) en los pacientes que habían recibido Xolair, y de 2,38 (4/1680 años-paciente) en los del grupo del placebo (cociente de tasas de incidencia: 1,13; intervalo de confianza del 95%: 0,24–5,71).

Trombocitos

En los estudios clínicos, pocos pacientes presentaron cifras de trombocitos por debajo del límite inferior del intervalo normal de valores de laboratorio. Ninguna de estas variaciones se asoció a episodios hemorrágicos o a una disminución de la hemoglobina. No se han notificado en seres humanos (pacientes mayores de 6 años de edad) disminuciones persistentes de las cifras trombocíticas como las que se observaron en otros primates.

Parasitosis

En pacientes alérgicos con riesgo crónico elevado de helmintosis, un ensayo comparativo con placebo reveló un ligero aumento cuantitativo de la tasa de infestación con el omalizumab, que no fue estadísticamente significativo. El curso, la gravedad y la respuesta al tratamiento de las infestaciones permanecieron inalterados

B) PRODUCTOS DE SÍNTESIS

3.4.2 TAVEGYL® AMPOLLAS

Expediente : 45382
 Radicado : 2016131421
 Fecha : 19/09/2016
 Interesado : GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

Composición: Cada ampolla contiene 2mg de Clemastina fumarato

Forma Farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Antihistamínico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a sus componentes. Puede potenciar depresores del sistema nervioso central .puede potenciar depresores del sistema nervioso central, puede producir somnolencia, por lo tanto debe evitarse manejar vehículos, maquinaria peligrosa y ejecutar actividades que requieran animo vigilante. No usar durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia ni durante la lactancia. Usar con precaución en pacientes con glaucoma, hipertrofia prostática, trastorno de vejiga, ulcera peptica y obstrucción piloroduodenal

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 dosificación.
- Información para prescribir Versión 01 (Agosto de 2016) CDS 2015-Apr-30/01-S
- Información para el consumidor Versión 01 (Agosto de 2016) PIL 2015-Apr-30/02-S

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la clemastina o a cualquiera de sus excipientes.
- No debe ser administrado en pacientes que sufren de porfiria.
- No debe ser administrado a niños menores de 1 año de edad.

Precauciones Y Advertencias

Los antihistamínicos deben ser administrados con precaución en pacientes con:

- Glaucoma de ángulo cerrado
- Úlcera péptica estenosante
- Obstrucción piloroduodenal
- Hipertrofia prostática con retención urinaria y obstrucción del cuello de la vejiga

La formulación contiene:

Sorbitol: Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Etanol: Este producto medicinal contiene 140 mg de etanol por cada 2 mL. Es perjudicial para quienes sufren de alcoholismo. Debe considerarse en niños y en grupos de alto riesgo, como pacientes con enfermedad hepática o epilepsia.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Taveyl no debe ser administrado durante el embarazo ni durante la lactancia materna, a menos que sea indicado por el médico tratante o profesional de la salud

Dosis y administración

El producto está destinado a ser utilizado bajo prescripción médica.
Cada ampolla de 2 mL contiene 2 mg de clemastina (1,0 mg/mL)

Las inyecciones intra-arteriales deben evitarse estrictamente.
La inyección intravenosa debe aplicarse lentamente (durante 2 a 3 minutos).

Adultos

La dosis usual es 1 ampolla (2 mg/2 mL) por vía intravenosa o intramuscular en la mañana y tarde.

Para uso profiláctico administrar lentamente una ampolla (2mL) por vía intravenosa inmediatamente antes de la posible ocurrencia de una reacción anafiláctica o histamínica. La solución de la ampolla puede ser diluida con solución salina isotónica o solución de glucosa 5% en proporción 1:5.

Niños

0,025mg/Kg diarios por inyección intramuscular dividido en dos dosis

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:

- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Modificación de dosificación.**
- **Información para prescribir Versión 01 (Agosto de 2016) CDS 2015-Apr-30/01-S**
- **Información para el consumidor Versión 01 (Agosto de 2016) PIL 2015-Apr-30/02-S**

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la clemastina o a cualquiera de sus excipientes.
- No debe ser administrado en pacientes que sufren de porfiria.
- No debe ser administrado a niños menores de 1 año de edad.

Precauciones Y Advertencias

Los antihistamínicos deben ser administrados con precaución en pacientes con:

- Glaucoma de ángulo cerrado
- Úlcera péptica estenosante
- Obstrucción piloroduodenal
- Hipertrofia prostática con retención urinaria y obstrucción del cuello de la vejiga

La formulación contiene:

Sorbitol: Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Etanol: Este producto medicinal contiene 140 mg de etanol por cada 2 mL. Es perjudicial para quienes sufren de alcoholismo. Debe considerarse en niños y en grupos de alto riesgo, como pacientes con enfermedad hepática o epilepsia.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Taveyl no debe ser administrado durante el embarazo ni durante la lactancia materna, a menos que sea indicado por el médico tratante o profesional de la salud

Dosis y administración

El producto está destinado a ser utilizado bajo prescripción médica.
Cada ampolla de 2 mL contiene 2 mg de clemastina (1,0 mg/mL)

Las inyecciones intra-arteriales deben evitarse estrictamente.

La inyección intravenosa debe aplicarse lentamente (durante 2 a 3 minutos).

Adultos

La dosis usual es 1 ampolla (2 mg/2 mL) por vía intravenosa o intramuscular en la mañana y tarde.

Para uso profiláctico administrar lentamente una ampolla (2mL) por vía intravenosa inmediatamente antes de la posible ocurrencia de una reacción anafiláctica o histamínica. La solución de la ampolla puede ser diluida con solución salina isotónica o solución de glucosa 5% en proporción 1:5.

Niños

0,025mg/Kg diarios por inyección intramuscular dividido en dos dosis

3.4.3 **JAKAVI® 5 mg TABLETAS** **JAKAVI® 15 mg TABLETAS** **JAKAVI® 20 mg TABLETAS**

Expediente : 20055293 / 20055348 / 20048478
 Radicado : 2016133275 / 2016133280 / 2016133284
 Fecha : 21/09/2016
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 5mg de Ruxolitinib
 Cada tableta contiene 15mg de Ruxolitinib
 Cada tableta contiene 20mg de Ruxolitinib

Forma Farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Mielofibrosis: jakavi está indicado para el tratamiento de los pacientes con mielofibrosis, como la mielofibrosis primaria, la mielofibrosis secundaria (posterior) a policitemia vera o la mielofibrosis secundaria (posterior) a trombocitemia esencial (idiopática).

Policitemia vera: jakavi está indicado para el tratamiento de los pacientes con policitemia vera que son resistentes o intolerantes a la hidroxiurea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Disminuciones en el hemograma:

El tratamiento con jakavi puede provocar reacciones adversas hemáticas tales como trombocitopenia, anemia y neutrocitopenia. Antes de comenzar el tratamiento con jakavi debe realizarse un hemograma completo.

Se ha observado que los pacientes con cifras reducidas de plaquetas (<200 000/mm³) al inicio del tratamiento son más propensos a padecer trombocitopenias durante la terapia.

La trombocitopenia suele ser reversible y su tratamiento por lo general consiste en la reducción de la dosis o la retirada temporal de jakavi. No obstante, en función del cuadro clínico, podrían ser necesarias transfusiones de plaquetas.

Los pacientes que padezcan anemias pueden necesitar transfusiones sanguíneas. También debe considerarse la posibilidad de modificar la dosis o de interrumpir el tratamiento en esos pacientes.

La neutrocitopenia (cifra absoluta de neutrófilos [can] $<500/\text{mm}^3$) suele ser reversible y su tratamiento consiste en la retirada temporal de jakavi.

Se deben supervisar los hemogramas completos cuando esté clínicamente indicado y, si fuera necesario, se puede ajustar la dosis.

Infecciones:

Se debe evaluar el riesgo de aparición de infecciones graves por bacterias, micobacterias, hongos y virus en el paciente. Se han descrito casos de tuberculosis en pacientes que recibieron jakavi como tratamiento de la mielofibrosis. Hay que estar atentos a la posible existencia de una tuberculosis latente o activa. El tratamiento con jakavi no debe instaurarse hasta que no se hayan resuelto las infecciones graves activas. Los médicos deben observar atentamente a los pacientes que reciben jakavi para detectar los signos y síntomas de infección e iniciar un tratamiento adecuado sin demora.

Herpes zóster:

Los médicos deben enseñar a los pacientes a reconocer los primeros signos y síntomas del herpes zóster y aconsejarles que busquen tratamiento lo antes posible.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva:

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (Imp) en pacientes con mielofibrosis que recibían ruxolitinib. Los médicos deben estar atentos a la aparición de síntomas neuropsiquiátricos indicativos de esta afección.

Cáncer de piel no melanocítico:

Se ha descrito cáncer de piel no melanocítico (CPNM) en pacientes tratados con jakavi. La mayoría de dichos pacientes habían recibido un tratamiento prolongado con hidroxiurea en el pasado y tenían antecedentes de CPNM o de lesiones cutáneas premalignas. No se ha logrado confirmar su relación causal con el ruxolitinib. En los pacientes con riesgo elevado de padecer un cáncer cutáneo se recomienda la exploración periódica de la piel.

El tratamiento puede continuar siempre y cuando el balance riesgo beneficio siga siendo positivo. Sin embargo, el tratamiento debe suspenderse después de 8 meses si no ha

habido una respuesta hematológica o reducción del tamaño del bazo desde el inicio del tratamiento.

Poblaciones especiales:

Disfunción renal:

Es preciso reducir la dosis inicial de jakavi en los pacientes con disfunción renal grave. En los pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis la dosis inicial debe basarse en la cifra de plaquetas si sufren de mielofibrosis. Las dosis ulteriores (una sola dosis de 20 mg o dos dosis de 10 mg administradas con 12 horas de separación entre ambas en los pacientes con mielofibrosis, y una sola dosis de 10 mg o dos dosis de 5 mg administradas con 12 horas de separación entre ambas en los pacientes con policitemia vera) deben administrarse únicamente los días de hemodiálisis después de cada sesión de diálisis. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del medicamento.

Disfunción hepática:

Es preciso reducir la dosis inicial de jakavi en los pacientes con disfunción hepática. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del medicamento.

Interacciones

Cuando jakavi deba administrarse junto con inhibidores potentes del cyp3a4, se ha de reducir la dosis un 50%

Efectos de la retirada

Cabe esperar un retorno de los síntomas relacionados con la mielofibrosis tras la retirada del tratamiento.

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 precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto versión (NPI) No. Ref.: 2016-PSB/GLC-0811-s de fecha de Distribución 27 de Julio de 2016
- Declaración sucinta versión (BSS) No. Ref.: 2016-PSB/GLC-0811-s de fecha de Distribución 27 de Julio de 2016.

Nuevas precauciones y advertencias:

Disminuciones en el hemograma

El tratamiento con Jakavi puede provocar reacciones adversas hemáticas, tales como trombocitopenia, anemia y neutropenia. Antes de comenzar el tratamiento con Jakavi debe realizarse un hemograma completo.

Se ha observado que los pacientes con cifras reducidas de plaquetas ($< 200\,000/\text{mm}^3$) al inicio del tratamiento son más propensos a padecer trombocitopenia durante la terapia.

La trombocitopenia suele ser reversible y su tratamiento por lo general consiste en la reducción de la dosis o la retirada temporal de Jakavi. No obstante, en función del cuadro clínico, podrían ser necesarias transfusiones de plaquetas.

Los pacientes que padezcan anemia pueden necesitar transfusiones sanguíneas. También debe considerarse la posibilidad de modificar la dosis o de interrumpir el tratamiento en esos pacientes.

La neutropenia (cifra absoluta de neutrófilos $[\text{CAN}] < 500/\text{mm}^3$) suele ser reversible y su tratamiento consiste en la retirada temporal de Jakavi.

Se deben supervisar los hemogramas completos cuando esté clínicamente indicado y, si fuera necesario, se puede ajustar la dosis.

Infecciones

Se han registrado bacteriosis, micobacteriosis, micosis, virosis y otras infecciones oportunistas, todas de gravedad, en pacientes tratados con Jakavi. Se debe evaluar el riesgo de aparición de infecciones graves en el paciente. Los médicos deben observar atentamente a los pacientes que reciben Jakavi para detectar los signos y síntomas de infección e iniciar un tratamiento adecuado inmediatamente. El tratamiento con Jakavi no debe instaurarse hasta que no se hayan resuelto las infecciones graves activas.

Se han descrito casos de tuberculosis en pacientes que recibieron Jakavi como tratamiento de la mielofibrosis. Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados en busca de tuberculosis activa o inactiva («latente») según las recomendaciones locales.

Se han descrito incrementos de la carga vírica del virus de la hepatitis B (título de ADN del VHB), asociados o no a elevaciones de la alanina-aminotransferasa o la aspartato-aminotransferasa, en pacientes con infección crónica por VHB tratados con Jakavi. Se desconoce el efecto de Jakavi sobre la multiplicación vírica en los pacientes con infección

crónica por VHB. Estos pacientes deben ser tratados y controlados de acuerdo a las guías clínicas.

Herpes zóster

Los médicos deben enseñar a los pacientes a reconocer los primeros signos y síntomas del herpes zóster y aconsejarles que busquen tratamiento lo antes posible.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se ha reportado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el tratamiento con ruxolitinib. Los médicos deben estar atentos a la aparición de síntomas neuropsiquiátricos indicativos de esta afección. Si se sospecha que el paciente padece LMP, se deberá interrumpir la administración hasta que se haya descartado la posibilidad de LMP.

Cáncer de piel no melanocítico

Se ha descrito cáncer de piel no melanocítico (CPNM) —carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular y carcinoma de células de Merkel— en pacientes tratados con Jakavi. La mayoría de dichos pacientes habían recibido un tratamiento prolongado con hidroxicarbamida en el pasado y tenían antecedentes de CPNM o de lesiones cutáneas premalignas. No se ha logrado confirmar su relación causal con el ruxolitinib. En los pacientes con riesgo elevado de padecer un cáncer cutáneo se recomienda la exploración periódica de la piel.

El tratamiento puede continuar siempre y cuando el balance riesgo beneficio siga siendo positivo. Sin embargo, el tratamiento debe suspenderse después de 8 meses si no ha habido respuesta hematológica o reducción del tamaño del bazo desde el inicio del tratamiento.

Lipidemia anómala o aumento de la lipidemia

El tratamiento con Jakavi se ha asociado a aumentos en parámetros lipídicos, tales como el colesterol total, el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y los triglicéridos. Se recomienda el monitoreo de lípidos y tratar la dislipidemia de acuerdo con las guías clínicas.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Es preciso reducir la dosis inicial de Jakavi en los pacientes con disfunción renal grave. En los pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis, la dosis inicial debe basarse en la cifra de plaquetas si sufren de mielofibrosis, mientras que la posología inicial recomendada para los pacientes con policitemia vera es una sola dosis de 10 mg. Las dosis ulteriores, tanto en el caso de la mielofibrosis como en el de la policitemia vera, deben ser administradas únicamente los días de hemodiálisis después de cada sesión

de diálisis. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del medicamento.

Disfunción hepática

Es preciso reducir la dosis inicial de Jakavi en los pacientes con disfunción hepática. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del medicamento.

Interacciones

Cuando Jakavi deba administrarse junto con inhibidores potentes de la CYP3A4 o inhibidores moderados duales de la CYP2C9 y la CYP3A4 (p. ej., fluconazol), se ha de reducir la dosis en un 50%.

Efectos de la retirada

Cabe esperar un retorno de los síntomas relacionados con la mielofibrosis tras la retirada del tratamiento.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

La seguridad del producto se analizó en un total de 855 pacientes (con mielofibrosis o policitemia vera) que recibieron Jakavi en estudios de fase II y III.

Mielofibrosis

En el período aleatorizado de ambos estudios pivotaes —COMFORT-I y COMFORT-II— los pacientes recibieron Jakavi durante 10,8 meses (mediana de una serie de valores de entre 0,3 y 23,5 meses). La mayoría de los pacientes (el 68,4%) fueron tratados durante por lo menos 9 meses. De los 301 pacientes tratados, 111 (36,9%) presentaban una cifra inicial de plaquetas de entre 100 000/mm³ y 200 000/mm³, y 190 de ellos (63,1%), una cifra > 200 000/mm³.

En esos estudios clínicos, se registraron interrupciones definitivas del tratamiento debido a eventos adversos en el 11,3% de los pacientes, con independencia de la causalidad.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron la trombocitopenia y la anemia.

Entre las reacciones adversas hemáticas (de cualquier grado, según los Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos [CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events]) se registraron anemia (82,4%), trombocitopenia (69,8%) y neutropenia (16,6%).

La anemia, la trombocitopenia y la neutropenia son efectos relacionados con la dosis.

Las tres reacciones adversas no hemáticas más frecuentes fueron las equimosis (21,6%), los mareos (15,3%) y las cefaleas (14,0%).

Las tres anomalías analíticas no hemáticas más frecuentes fueron las elevaciones de alanina-aminotransferasa (27,2%) y de aspartato-aminotransferasa (19,9%) y la hipercolesterolemia (16,9%).

Los datos de seguridad a largo plazo proceden de dos estudios pivotaes de fase III en el que se evaluaron 457 pacientes con mielofibrosis tratados con ruxolitinib, entre ellos, pacientes asignados al azar inicialmente al grupo del ruxolitinib (n = 301; exposición: 0,3 a 68,1 meses, exposición mediana: 33,4 meses), y pacientes que recibieron ruxolitinib cuando cambiaron del grupo en el que estaban recibiendo el tratamiento de comparación (control) (n = 156; exposición: 0,5 a 59,8 meses, exposición mediana: 25,0 meses). La frecuencia acumulada de eventos adversos aumentó proporcionalmente al aumento del tiempo de seguimiento.

Con estos datos actualizados, se observó que el 27,4% de los pacientes tratados con ruxolitinib tuvo que interrumpir el tratamiento debido a los eventos adversos.

Policitemia vera

La seguridad de Jakavi se evaluó en 110 pacientes con policitemia vera de un ensayo de fase III, aleatorizado, sin enmascaramiento y comparativo con tratamiento activo (estudio RESPONSE). A continuación se describen las reacciones adversas registradas en el período inicial del estudio (hasta la semana 32) con una exposición similar al ruxolitinib o al mejor tratamiento disponible, que en el caso de Jakavi tuvo una duración mediana de 7,8 meses. La media de edades de los pacientes que recibieron Jakavi era de 60 años aproximadamente.

Se registraron interrupciones definitivas del tratamiento debido a eventos adversos, con independencia de su causalidad, en el 3,6% de los pacientes tratados con Jakavi y en el 1,8% de los pacientes que recibieron el mejor tratamiento disponible.

Las reacciones adversas hemáticas (de cualquier grado, según los CTCAE) fueron la anemia (43,6%) y la trombocitopenia (24,5%). Se notificó anemia o trombocitopenia de grado 3 y 4 en el 1,8% o 5,4% de los pacientes, respectivamente.

Las tres reacciones adversas no hemáticas más frecuentes fueron los mareos (15,5%), el estreñimiento (8,2%) y el herpes zóster (6,4%).

Las tres anomalías analíticas no hemáticas más frecuentes (de cualquier grado, según los CTCAE) fueron la hipercolesterolemia (30,0%) y las cifras elevadas de alanina-aminotransferasa (22,7%) o de aspartato-aminotransferasa (20,9%). Todas eran de grado 1 o 2, salvo el episodio único de elevación de alanina-aminotransferasa, que fue de grado 3.

Seguridad a largo plazo: los pacientes recibieron Jakavi durante una mediana de 25,6 meses (intervalo: 0,3 a 43,5 meses). Con el aumento de la exposición se registró una

frecuencia acumulada mayor de eventos adversos, pero no surgieron signos de toxicidad nuevos. Después de corregir los valores en función de la exposición, las frecuencias de eventos adversos eran generalmente comparables a las observadas durante el período inicial del estudio.

Resumen tabulado de reacciones adversas descritas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se han ordenado según 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. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\,000$).

En el programa de estudios clínicos, la gravedad de las reacciones adversas se evaluó aplicando los Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos (CTCAE), que definen los grados de gravedad (grado 1 = leve, grado 2 = moderado, grado 3 = grave y grado 4 = potencialmente mortal o incapacitante).

Tabla 1 Categoría de frecuencia de las reacciones adversas comunicadas en los estudios de fase III (COMFORT-I y COMFORT-II y RESPONSE)

Reacciones adversas y grado según los CTCAE ³	Categoría de frecuencia en pacientes con mielofibrosis	Categoría de frecuencia en pacientes con policitemia vera
Infecciones e infestaciones		
Infecciones urinarias ¹	Muy frecuente	Frecuente
Herpes zóster ¹	Frecuente	Frecuente
Tuberculosis*	Infrecuente	—
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia ²		
CTCAE ¹ , grado 4 ($< 6,5$ g/dl)	Muy frecuente	Infrecuente
CTCAE, grado 3 ($< 8,0$ - $6,5$ g/dl)	Muy frecuente	Infrecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Trombocitopenia ²		
CTCAE, grado 4 ($< 25\,000/\text{mm}^3$)	Frecuente	Infrecuente

Reacciones adversas y grado según los CTCAE ³	Categoría de frecuencia en pacientes con mielofibrosis	Categoría de frecuencia en pacientes con policitemia vera
CTCAE, grado 3 (50 000-25 000/mm ³)	Frecuente	Frecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Neutropenia ²		
CTCAE, grado 4 (< 500/mm ³)	Frecuente	–
CTCAE, grado 3 (< 1000-500/mm ³)	Frecuente	–
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	–
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Aumento de peso ¹	Muy frecuente	Frecuente
Hipercolesterolemia ² CTCAE, grados 1 y 2	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipertrigliceridemia ² CTCAE, grado 1	–	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos ¹	Muy frecuente	Muy frecuente
Cefalea ¹	Muy frecuente	–
Trastornos gastrointestinales		
Flatulencia ¹	Frecuente	–
Estreñimiento ¹	–	Frecuente
Trastornos hepatobiliares		
Aumento de alanina-aminotransferasa ²		
CTCAE, grado 3 (> 5 x-20 x LSN)	Frecuente	Infrecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Aumento de aspartato-aminotransferasa ²		
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Equimosis ¹	Muy frecuente	–
Trastornos vasculares		

Reacciones adversas y grado según los CTCAE ³	Categoría de frecuencia en pacientes con mielofibrosis	Categoría de frecuencia en pacientes con policitemia vera
Hipertensión ¹	–	Frecuente
¹ Frecuencia basada en datos sobre eventos adversos. ² Frecuencia basada en cifras de laboratorio. ³ Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos (CTCAE), versión 3.0; Grado 1 = leve, grado 2 = moderado, grado 3 = grave, grado 4 = potencialmente mortal o incapacitante. LSN = límite superior del intervalo normal de valores * La frecuencia se basa en todos los pacientes expuestos al ruxolitinib de los ensayos clínicos (N = 4755)		

Al retirar el tratamiento, los pacientes con mielofibrosis pueden volver a padecer los síntomas de tal enfermedad, como cansancio, dolor óseo, fiebre, prurito, sudores nocturnos, esplenomegalia sintomática y pérdida de peso. En los estudios clínicos sobre mielofibrosis, la puntuación total de síntomas de mielofibrosis volvió a ser gradualmente la del inicio en un plazo de 7 días después de suspender la administración.

Descripción de determinadas reacciones adversas

Anemia

En los estudios clínicos de fase III sobre mielofibrosis, la mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la primera anemia de grado 2 o superior (según los CTCAE) fue de 1,5 meses. Un paciente (0,3%) abandonó el tratamiento debido a anemia.

En los pacientes que recibieron Jakavi, las disminuciones medias de las cifras de hemoglobina alcanzaron un nadir de entre 15 y 20 g/l por debajo del valor inicial después de 8 a 12 semanas de tratamiento y luego revirtieron gradualmente hasta alcanzar un nuevo estado estacionario de alrededor de 10 g/l por debajo del valor inicial. Esta pauta se observó con independencia de si el paciente había recibido transfusiones durante el tratamiento.

En el estudio COMFORT-I, aleatorizado y comparativo con placebo, el 59,4% de los pacientes tratados con Jakavi y el 37,1% de los pacientes del grupo del placebo recibieron transfusiones de eritrocitos durante el tratamiento aleatorizado. En el estudio COMFORT-II, la tasa de transfusiones de concentrado de eritrocitos fue del 51,4% en el grupo de Jakavi y del 38,4% en el grupo que recibió el mejor tratamiento disponible (MTD). Durante el período aleatorizado de los estudios pivotaes, la anemia fue menos frecuente en los pacientes con policitemia vera (43,6%) que en los que sufrían de mielofibrosis (82,4%).

En la población con policitemia vera, hubo casos de grado 3 o 4 de los CTCAE en el 1,8% de los pacientes, mientras que en la población con mielofibrosis, la frecuencia fue del 42,5%.

Trombocitopenia

En los pacientes que padecieron trombocitopenia de grado 3 o 4 en los estudios clínicos de fase III sobre mielofibrosis, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de dicho trastorno fue de unas 8 semanas. La trombocitopenia solía revertir al reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. La mediana del tiempo transcurrido hasta la recuperación de las cifras de plaquetas por encima de 50 000/mm³ fue de 14 días. Durante el período aleatorizado de los estudios se hicieron transfusiones de plaquetas al 4,5% de los pacientes que recibieron Jakavi y al 5,8% de los que recibieron los tratamientos de comparación. Se registraron interrupciones definitivas del tratamiento debido a trombocitopenia en el 0,7% de los pacientes del grupo de Jakavi y en el 0,9% de los pacientes que recibieron los tratamientos de comparación. Los pacientes con cifras de plaquetas de entre 100 000/mm³ y 200 000/mm³ antes de instaurar Jakavi padecieron con mayor frecuencia trombocitopenia de grado 3 o 4 que los que tenían cifras de plaquetas > 200 000/mm³ (64,2% frente al 35,4%).

Durante el período aleatorizado de los estudios pivotaes, el porcentaje de pacientes que padecieron trombocitopenia fue menor en los pacientes con policitemia vera (24,5%) que en los que sufrían de mielofibrosis (69,8%). La frecuencia de trombocitopenia grave (de grado 3 o 4 de los CTCAE) fue menor en los pacientes con policitemia vera (5,5%) que en los afectados de mielofibrosis (11,6%).

Neutropenia

En los pacientes que padecieron neutropenia de grado 3 o 4 en los estudios clínicos de fase III sobre mielofibrosis, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de dicho trastorno fue de 12 semanas. Durante el período aleatorizado de los estudios, se comunicaron suspensiones o reducciones de la dosis debido a neutropenia en el 1% de los pacientes, y el 0,3% de los pacientes abandonaron el tratamiento a causa de ese trastorno.

Durante el período aleatorizado del estudio pivotal, se observó neutropenia en 2 de los pacientes con policitemia vera (1,8%), que en uno de ellos fue de grado 4 de los CTCAE.

Infecciones urinarias

El 1,0% de los pacientes de los estudios clínicos de fase III sobre mielofibrosis padecieron infecciones de grado 3 o 4 en las vías urinarias. Se comunicó urosepsis (septicemia urinaria) en el 1,0% de los pacientes e infección renal en 1 paciente. Durante el período aleatorizado del estudio pivotal, se observó un caso de infección de las vías urinarias, de grado 3 a 4, en los pacientes con policitemia vera (0,9%).

Herpes zóster

El porcentaje de casos de herpes zóster fue ligeramente mayor en los pacientes con policitemia vera (6,4%) que en los aquejados de mielofibrosis (4,0%). Hubo un informe de neuralgia postherpética de grado 3 y 4 en pacientes con policitemia vera.

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:

- **Modificación de precauciones y advertencias.**
- **Modificación de reacciones adversas.**
- **Inserto versión (NPI) No. Ref.: 2016-PSB/GLC-0811-s de fecha de Distribución 27 de Julio de 2016**
- **Declaración sucinta versión (BSS) No. Ref.: 2016-PSB/GLC-0811-s de fecha de Distribución 27 de Julio de 2016.**

Nuevas precauciones y advertencias:

Disminuciones en el hemograma

El tratamiento con Jakavi puede provocar reacciones adversas hemáticas, tales como trombocitopenia, anemia y neutropenia. Antes de comenzar el tratamiento con Jakavi debe realizarse un hemograma completo.

Se ha observado que los pacientes con cifras reducidas de plaquetas (< 200 000/mm³) al inicio del tratamiento son más propensos a padecer trombocitopenia durante la terapia.

La trombocitopenia suele ser reversible y su tratamiento por lo general consiste en la reducción de la dosis o la retirada temporal de Jakavi. No obstante, en función del cuadro clínico, podrían ser necesarias transfusiones de plaquetas.

Los pacientes que padezcan anemia pueden necesitar transfusiones sanguíneas. También debe considerarse la posibilidad de modificar la dosis o de interrumpir el tratamiento en esos pacientes.

La neutropenia (cifra absoluta de neutrófilos [CAN] < 500 /mm³) suele ser reversible y su tratamiento consiste en la retirada temporal de Jakavi.

Se deben supervisar los hemogramas completos cuando esté clínicamente indicado y, si fuera necesario, se puede ajustar la dosis.

Infecciones

Se han registrado bacteriosis, micobacteriosis, micosis, virosis y otras infecciones oportunistas, todas de gravedad, en pacientes tratados con Jakavi. Se debe evaluar el riesgo de aparición de infecciones graves en el paciente. Los médicos deben observar atentamente a los pacientes que reciben Jakavi para detectar los signos y síntomas de infección e iniciar un tratamiento adecuado inmediatamente. El tratamiento con Jakavi no debe instaurarse hasta que no se hayan resuelto las infecciones graves activas.

Se han descrito casos de tuberculosis en pacientes que recibieron Jakavi como tratamiento de la mielofibrosis. Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados en busca de tuberculosis activa o inactiva («latente») según las recomendaciones locales.

Se han descrito incrementos de la carga vírica del virus de la hepatitis B (título de ADN del VHB), asociados o no a elevaciones de la alanina-aminotransferasa o la aspartato-aminotransferasa, en pacientes con infección crónica por VHB tratados con Jakavi. Se desconoce el efecto de Jakavi sobre la multiplicación vírica en los pacientes con infección crónica por VHB. Estos pacientes deben ser tratados y controlados de acuerdo a las guías clínicas.

Herpes zóster

Los médicos deben enseñar a los pacientes a reconocer los primeros signos y síntomas del herpes zóster y aconsejarles que busquen tratamiento lo antes posible.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se ha reportado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el tratamiento con ruxolitinib. Los médicos deben estar atentos a la aparición de síntomas neuropsiquiátricos indicativos de esta afección. Si se sospecha que el paciente padece LMP, se deberá interrumpir la administración hasta que se haya descartado la posibilidad de LMP.

Cáncer de piel no melanocítico

Se ha descrito cáncer de piel no melanocítico (CPNM) —carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular y carcinoma de células de Merkel— en pacientes tratados con Jakavi. La mayoría de dichos pacientes habían recibido un tratamiento prolongado con hidroxycarbamida en el pasado y tenían antecedentes de CPNM o de lesiones cutáneas premalignas. No se ha logrado confirmar su relación causal con el ruxolitinib. En los pacientes con riesgo elevado de padecer un cáncer cutáneo se recomienda la exploración periódica de la piel.

El tratamiento puede continuar siempre y cuando el balance riesgo beneficio siga siendo positivo. Sin embargo, el tratamiento debe suspenderse después de 8

meses si no ha habido respuesta hematológica o reducción del tamaño del bazo desde el inicio del tratamiento.

Lipidemia anómala o aumento de la lipidemia

El tratamiento con Jakavi se ha asociado a aumentos en parámetros lipídicos, tales como el colesterol total, el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y los triglicéridos. Se recomienda el monitoreo de lípidos y tratar la dislipidemia de acuerdo con las guías clínicas.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Es preciso reducir la dosis inicial de Jakavi en los pacientes con disfunción renal grave. En los pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis, la dosis inicial debe basarse en la cifra de plaquetas si sufren de mielofibrosis, mientras que la posología inicial recomendada para los pacientes con policitemia vera es una sola dosis de 10 mg. Las dosis ulteriores, tanto en el caso de la mielofibrosis como en el de la policitemia vera, deben ser administradas únicamente los días de hemodiálisis después de cada sesión de diálisis. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del medicamento.

Disfunción hepática

Es preciso reducir la dosis inicial de Jakavi en los pacientes con disfunción hepática. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del medicamento.

Interacciones

Cuando Jakavi deba administrarse junto con inhibidores potentes de la CYP3A4 o inhibidores moderados duales de la CYP2C9 y la CYP3A4 (p. ej., fluconazol), se ha de reducir la dosis en un 50%.

Efectos de la retirada

Cabe esperar un retorno de los síntomas relacionados con la mielofibrosis tras la retirada del tratamiento.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

La seguridad del producto se analizó en un total de 855 pacientes (con mielofibrosis o policitemia vera) que recibieron Jakavi en estudios de fase II y III.

Mielofibrosis

En el período aleatorizado de ambos estudios pivotaes —COMFORT-I y COMFORT-II— los pacientes recibieron Jakavi durante 10,8 meses (mediana de una serie de valores de entre 0,3 y 23,5 meses). La mayoría de los pacientes (el 68,4%) fueron tratados durante por lo menos 9 meses. De los 301 pacientes tratados, 111 (36,9%) presentaban una cifra inicial de plaquetas de entre 100 000/mm³ y 200 000/mm³, y 190 de ellos (63,1%), una cifra > 200 000/mm³.

En esos estudios clínicos, se registraron interrupciones definitivas del tratamiento debido a eventos adversos en el 11,3% de los pacientes, con independencia de la causalidad.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron la trombocitopenia y la anemia.

Entre las reacciones adversas hemáticas (de cualquier grado, según los Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos [CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events]) se registraron anemia (82,4%), trombocitopenia (69,8%) y neutropenia (16,6%).

La anemia, la trombocitopenia y la neutropenia son efectos relacionados con la dosis.

Las tres reacciones adversas no hemáticas más frecuentes fueron las equimosis (21,6%), los mareos (15,3%) y las cefaleas (14,0%).

Las tres anomalías analíticas no hemáticas más frecuentes fueron las elevaciones de alanina-aminotransferasa (27,2%) y de aspartato-aminotransferasa (19,9%) y la hipercolesterolemia (16,9%).

Los datos de seguridad a largo plazo proceden de dos estudios pivotaes de fase III en el que se evaluaron 457 pacientes con mielofibrosis tratados con ruxolitinib, entre ellos, pacientes asignados al azar inicialmente al grupo del ruxolitinib (n = 301; exposición: 0,3 a 68,1 meses, exposición mediana: 33,4 meses), y pacientes que recibieron ruxolitinib cuando cambiaron del grupo en el que estaban recibiendo el tratamiento de comparación (control) (n = 156; exposición: 0,5 a 59,8 meses, exposición mediana: 25,0 meses). La frecuencia acumulada de eventos adversos aumentó proporcionalmente al aumento del tiempo de seguimiento.

Con estos datos actualizados, se observó que el 27,4% de los pacientes tratados con ruxolitinib tuvo que interrumpir el tratamiento debido a los eventos adversos.

Policitemia vera

La seguridad de Jakavi se evaluó en 110 pacientes con policitemia vera de un ensayo de fase III, aleatorizado, sin enmascaramiento y comparativo con tratamiento activo (estudio RESPONSE). A continuación se describen las reacciones adversas registradas en el período inicial del estudio (hasta la semana 32) con una exposición similar al ruxolitinib o al mejor tratamiento disponible, que

en el caso de Jakavi tuvo una duración mediana de 7,8 meses. La media de edades de los pacientes que recibieron Jakavi era de 60 años aproximadamente.

Se registraron interrupciones definitivas del tratamiento debido a eventos adversos, con independencia de su causalidad, en el 3,6% de los pacientes tratados con Jakavi y en el 1,8% de los pacientes que recibieron el mejor tratamiento disponible.

Las reacciones adversas hemáticas (de cualquier grado, según los CTCAE) fueron la anemia (43,6%) y la trombocitopenia (24,5%). Se notificó anemia o trombocitopenia de grado 3 y 4 en el 1,8% o 5,4% de los pacientes, respectivamente.

Las tres reacciones adversas no hemáticas más frecuentes fueron los mareos (15,5%), el estreñimiento (8,2%) y el herpes zóster (6,4%).

Las tres anomalías analíticas no hemáticas más frecuentes (de cualquier grado, según los CTCAE) fueron la hipercolesterolemia (30,0%) y las cifras elevadas de alanina-aminotransferasa (22,7%) o de aspartato-aminotransferasa (20,9%). Todas eran de grado 1 o 2, salvo el episodio único de elevación de alanina-aminotransferasa, que fue de grado 3.

Seguridad a largo plazo: los pacientes recibieron Jakavi durante una mediana de 25,6 meses (intervalo: 0,3 a 43,5 meses). Con el aumento de la exposición se registró una frecuencia acumulada mayor de eventos adversos, pero no surgieron signos de toxicidad nuevos. Después de corregir los valores en función de la exposición, las frecuencias de eventos adversos eran generalmente comparables a las observadas durante el período inicial del estudio.

Resumen tabulado de reacciones adversas descritas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se han ordenado según 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. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

En el programa de estudios clínicos, la gravedad de las reacciones adversas se evaluó aplicando los Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos (CTCAE), que definen los grados de gravedad (grado 1 = leve, grado 2 = moderado, grado 3 = grave y grado 4 = potencialmente mortal o incapacitante).

Tabla 1 Categoría de frecuencia de las reacciones adversas comunicadas en los estudios de fase III (COMFORT-I y COMFORT-II y RESPONSE)

Reacciones adversas y grado según los CTCAE ³	Categoría de frecuencia en pacientes con mielofibrosis	Categoría de frecuencia en pacientes con policitemia vera
Infecciones e infestaciones		
Infecciones urinarias ¹	Muy frecuente	Frecuente
Herpes zóster ¹	Frecuente	Frecuente
Tuberculosis*	Infrecuente	–
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia ²		
CTCAE ¹ , grado 4 (< 6,5 g/dl)	Muy frecuente	Infrecuente
CTCAE, grado 3 (< 8,0-6,5 g/dl)	Muy frecuente	Infrecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Trombocitopenia ²		
CTCAE, grado 4 (< 25 000/mm ³)	Frecuente	Infrecuente
CTCAE, grado 3 (50 000-25 000/mm ³)	Frecuente	Frecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Neutropenia ²		
CTCAE, grado 4 (< 500/mm ³)	Frecuente	–
CTCAE, grado 3 (< 1000-500/mm ³)	Frecuente	–
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	–
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Aumento de peso ¹	Muy frecuente	Frecuente
Hipercolesterolemia ² CTCAE, grados 1 y 2	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipertrigliceridemia ² CTCAE, grado 1	–	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos ¹	Muy frecuente	Muy frecuente
Cefalea ¹	Muy frecuente	–

Reacciones adversas y grado según los CTCAE ³	Categoría de frecuencia en pacientes con mielofibrosis	Categoría de frecuencia en pacientes con policitemia vera
Trastornos gastrointestinales		
Flatulencia ¹	Frecuente	–
Estreñimiento ¹	–	Frecuente
Trastornos hepatobiliares		
Aumento de alanina-aminotransferasa ²		
CTCAE, grado 3 (> 5 x-20 x LSN)	Frecuente	Infrecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Aumento de aspartato-aminotransferasa ²		
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Equimosis ¹	Muy frecuente	–
Trastornos vasculares		
Hipertensión ¹	–	Frecuente
¹ Frecuencia basada en datos sobre eventos adversos. ² Frecuencia basada en cifras de laboratorio. ³ Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos (CTCAE), versión 3.0; Grado 1 = leve, grado 2 = moderado, grado 3 = grave, grado 4 = potencialmente mortal o incapacitante. LSN = límite superior del intervalo normal de valores * La frecuencia se basa en todos los pacientes expuestos al ruxolitinib de los ensayos clínicos (N = 4755)		

Al retirar el tratamiento, los pacientes con mielofibrosis pueden volver a padecer los síntomas de tal enfermedad, como cansancio, dolor óseo, fiebre, prurito, sudores nocturnos, esplenomegalia sintomática y pérdida de peso. En los estudios clínicos sobre mielofibrosis, la puntuación total de síntomas de mielofibrosis volvió a ser gradualmente la del inicio en un plazo de 7 días después de suspender la administración.

Descripción de determinadas reacciones adversas

Anemia

En los estudios clínicos de fase III sobre mielofibrosis, la mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la primera anemia de grado 2 o superior (según los CTCAE) fue de 1,5 meses. Un paciente (0,3%) abandonó el tratamiento debido a anemia.

En los pacientes que recibieron Jakavi, las disminuciones medias de las cifras de hemoglobina alcanzaron un nadir de entre 15 y 20 g/l por debajo del valor inicial después de 8 a 12 semanas de tratamiento y luego revirtieron gradualmente hasta alcanzar un nuevo estado estacionario de alrededor de 10 g/l por debajo del valor inicial. Esta pauta se observó con independencia de si el paciente había recibido transfusiones durante el tratamiento.

En el estudio COMFORT-I, aleatorizado y comparativo con placebo, el 59,4% de los pacientes tratados con Jakavi y el 37,1% de los pacientes del grupo del placebo recibieron transfusiones de eritrocitos durante el tratamiento aleatorizado. En el estudio COMFORT-II, la tasa de transfusiones de concentrado de eritrocitos fue del 51,4% en el grupo de Jakavi y del 38,4% en el grupo que recibió el mejor tratamiento disponible (MTD). Durante el período aleatorizado de los estudios pivotaes, la anemia fue menos frecuente en los pacientes con policitemia vera (43,6%) que en los que sufrían de mielofibrosis (82,4%). En la población con policitemia vera, hubo casos de grado 3 o 4 de los CTCAE en el 1,8% de los pacientes, mientras que en la población con mielofibrosis, la frecuencia fue del 42,5%.

Trombocitopenia

En los pacientes que padecieron trombocitopenia de grado 3 o 4 en los estudios clínicos de fase III sobre mielofibrosis, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de dicho trastorno fue de unas 8 semanas. La trombocitopenia solía revertir al reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. La mediana del tiempo transcurrido hasta la recuperación de las cifras de plaquetas por encima de 50 000/mm³ fue de 14 días. Durante el período aleatorizado de los estudios se hicieron transfusiones de plaquetas al 4,5% de los pacientes que recibieron Jakavi y al 5,8% de los que recibieron los tratamientos de comparación. Se registraron interrupciones definitivas del tratamiento debido a trombocitopenia en el 0,7% de los pacientes del grupo de Jakavi y en el 0,9% de los pacientes que recibieron los tratamientos de comparación. Los pacientes con cifras de plaquetas de entre 100 000/mm³ y 200 000/mm³ antes de instaurar Jakavi padecieron con mayor frecuencia trombocitopenia de grado 3 o 4 que los que tenían cifras de plaquetas > 200 000/mm³ (64,2% frente al 35,4%).

Durante el período aleatorizado de los estudios pivotaes, el porcentaje de pacientes que padecieron trombocitopenia fue menor en los pacientes con

policitemia vera (24,5%) que en los que sufrían de mielofibrosis (69,8%). La frecuencia de trombocitopenia grave (de grado 3 o 4 de los CTCAE) fue menor en los pacientes con policitemia vera (5,5%) que en los afectados de mielofibrosis (11,6%).

Neutropenia

En los pacientes que padecieron neutropenia de grado 3 o 4 en los estudios clínicos de fase III sobre mielofibrosis, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de dicho trastorno fue de 12 semanas. Durante el período aleatorizado de los estudios, se comunicaron suspensiones o reducciones de la dosis debido a neutropenia en el 1% de los pacientes, y el 0,3% de los pacientes abandonaron el tratamiento a causa de ese trastorno.

Durante el período aleatorizado del estudio pivotal, se observó neutropenia en 2 de los pacientes con policitemia vera (1,8%), que en uno de ellos fue de grado 4 de los CTCAE.

Infecciones urinarias

El 1,0% de los pacientes de los estudios clínicos de fase III sobre mielofibrosis padecieron infecciones de grado 3 o 4 en las vías urinarias. Se comunicó urosepsis (septicemia urinaria) en el 1,0% de los pacientes e infección renal en 1 paciente. Durante el período aleatorizado del estudio pivotal, se observó un caso de infección de las vías urinarias, de grado 3 a 4, en los pacientes con policitemia vera (0,9%).

Herpes zóster

El porcentaje de casos de herpes zóster fue ligeramente mayor en los pacientes con policitemia vera (6,4%) que en los aquejados de mielofibrosis (4,0%). Hubo un informe de neuralgia postherpética de grado 3 y 4 en pacientes con policitemia vera.

3.4.4 TELZIR TABLETAS RECUBIERTAS TELZIR SUSPENSIÓN

Expediente : 19949247 / 19991050
Radicado : 2016138664 / 2016138667
Fecha : 04/10/2016
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 700 mg de fosamprenavir como fosamprenavir cálcico.

Cada ml de suspensión contiene 50 mg de fosamprenavir como fosamprenavir cálcico.

Forma Farmacéutica: Tabletas recubiertas, suspensión

Indicaciones: Indicado en combinación con otros agentes antiretrovirales para el tratamiento de pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al fosamprenavir, amprenavir, o a cualquiera de los excipientes contenidos en las formulaciones.

La formulación telzir no debe administrarse concomitantemente con medicamentos cuyos intervalos terapéuticos sean estrechos y sean sustratos del citocromo p450 3a4 (cyp 3a4). La coadministración puede producir una inhibición competitiva del metabolismo de estos medicamentos y crear un potencial de eventos adversos graves o potencialmente mortales, o ambos, como arritmia cardíaca (por ejemplo, astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida) hipotensión (por ejemplo, el bloqueador alfa alfuzosina), sedación prolongada o depresión respiratoria (por ejemplo, triazolam, midazolam, quetiapina) o isquemia o vasoespasmo periférico (por ejemplo, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina).

La combinación de telzir/ritonavir no debe administrarse concomitantemente con sildenafil cuando se utilice en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (para el uso de sildenafil en pacientes con disfunción eréctil. Existe un mayor potencial de eventos adversos serios asociados con sildenafil).

Si la formulación telzir se coadministra con ritonavir, también se contraindican los agentes antiarrítmicos flecainida y propafenona. Favor de consultar la información completa sobre prescripción del ritonavir para conocer otras interacciones medicamentosas potenciales.

La formulación telzir no debe administrarse concomitantemente con rifampicina, debido a que se esperaría una gran disminución en las concentraciones plasmáticas de amprenavir.

Advertencias y precauciones:

Tabletas y suspensión oral:

Se debe advertir a los pacientes que la formulación telzir, o cualquier otra terapia antirretroviral actual, no curan el VIH, pues aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección ocasionada por el VIH. No se ha demostrado que las terapias antirretrovirales actuales, incluyendo telzir, prevengan el riesgo de transmisión del VIH a otras personas a través del contacto sexual o por contaminación sanguínea. Se deben seguir tomando precauciones adecuadas.

Telzir contiene un grupo sulfonamida. Se desconoce el potencial de sensibilidad cruzada entre fármacos de la clase sulfonamida y telzir. En estudios fundamentales realizados con telzir, no se encontraron indicios que indicaran un aumento en el riesgo de ocurrencia de exantemas en pacientes con antecedentes de alergia a las sulfonamidas que recibieron telzir, frente a aquellos que recibieron telzir y no presentaron alergias a las sulfonamidas. Sin embargo, la formulación telzir debe emplearse con precaución en aquellos pacientes con alergias conocidas a las sulfonamidas.

No se han establecido la farmacocinética, seguridad y eficacia de telzir en niños menores de 4 semanas.

El uso de telzir con ritonavir, a dosis superiores a las aprobadas, ha producido elevaciones en las concentraciones de aminotransferasas en algunas personas, por lo cual no se recomienda su uso.

Insuficiencia hepática / renal: la principal ruta metabólica y de excreción del amprenavir es la hepática, por lo que debe tenerse precaución y usar dosis reducidas al administrar telzir con o sin ritonavir a pacientes adultos con insuficiencia hepática leve, moderada o grave. Existe la posibilidad de que los pacientes con hepatitis b o c subyacente, o que presenten elevaciones muy manifiestas en las concentraciones de aminotransferasas antes del tratamiento, se encuentren en mayor riesgo de desarrollar aumentos en las concentraciones de aminotransferasas. Antes de iniciar la terapia, y a intervalos periódicos de tiempo durante el tratamiento, deberán realizarse pruebas de laboratorio adecuadas.

Debido a la insignificante depuración renal del amprenavir, no se esperan concentraciones plasmáticas elevadas en pacientes con insuficiencia renal. Como el amprenavir exhibe un alto grado de fijación a proteínas plasmáticas, es poco probable que pueda eliminarse significativamente a través de la hemodiálisis o la diálisis peritoneal.

Medicamentos - interacciones potenciales:

El amprenavir, al igual que otros inhibidores de la proteasa del vih, es un inhibidor de la enzima 3a4 del citocromo p450. La formulación telzir no debe administrarse concomitantemente con medicamentos cuyos intervalos terapéuticos sean estrechos y sean sustratos de la cyp3a4. También existen otros agentes capaces de generar interacciones medicamentosas graves o potencialmente mortales, o ambas, por lo que se aconseja tener precaución cada vez que se coadministre la formulación telzir con medicamentos inductores, inhibidores o sustratos de la cyp3a4.

No se recomienda la administración concomitante de telzir y halofantrina, ya que podrían producirse aumentos en las concentraciones de halofantrina, lo cual elevaría

potencialmente el riesgo de incidencia de efectos adversos graves, como por ejemplo arritmias cardíacas

No se recomienda la administración concomitante de telzir y delavirdina, debido a que se han observado reducciones significativas en las concentraciones de este último fármaco.

No se recomienda la administración concomitante de telzir (sin ritonavir) y raltegravir debido a que se ha observado una significativa reducción en las concentraciones de ambos amprenavir y raltegravir.

Antivirales actuando directamente en el virus de la hepatitis c (HCV): cuando medicamentos antivirales actuando directamente en el virus de la hepatitis C (DAA), que son metabolizados por la cyp3a4 o son inductores/inhibidores de cyp3a4, son co-administrados con fosamprenavir con/sin ritonavir, se espera se alteren sus concentraciones plasmáticas debido a la inhibición o inducción de la actividad de la enzima cyp3a4. Estas interacciones pueden llevar a:

Reacciones adversas clínicamente significativas debido a mayor exposición al fosamprenavir/ritonavir o medicación concomitante.

Pérdida del efecto terapéutico de fosamprenavir/ritonavir o medicación concomitante y posible desarrollo de resistencia.

Por lo tanto, no se recomienda la co-administración de fosamprenavir con/sin ritonavir con medicamentos HCV DAA, los cuales son metabolizados por la cyp3a4 o son inductores/inhibidores de la cyp3a4, debido a la potencial interacción (por ejemplo telaprevir, boceprevir, simeprevir, paritaprevir). En caso de terapia concomitante HCV DAA para hepatitis c, por favor refiérase a la información del producto relevante para estos medicamentos.

Los inhibidores de la HMG-coa reductasa, lovastatina y simvastatina, son altamente dependientes de la cyp3a4 para su metabolismo, por lo que no se recomienda el uso concomitante de telzir con simvastatina o lovastatina, debido al aumento en el riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiolisis. Se debe tener precaución al emplear telzir en forma concomitante con atorvastatina, la cual se metaboliza en menor grado a través de la cyp3a4. En esta situación, se debe considerar hacer una reducción en la dosificación de atorvastatina. Si se indica

Un tratamiento con algún inhibidor de la HMG-coa reductasa, se recomienda administrar pravastatina o fluvastatina.

No se recomienda el uso concomitante de telzir con ritonavir y propionato de fluticasona, u otros glucocorticoesteroides metabolizados por la isoenzima cyp3a4, a menos que el beneficio potencial del tratamiento exceda el riesgo de experimentar efectos sistémicos debidos a corticoesteroides, incluyendo síndrome de cushing e insuficiencia suprarrenal.

Aunque no se ha(n) dilucidado la(s) isoenzima(s) responsable(s) del metabolismo del bepridil, las rutas metabólicas primordialmente responsables de su metabolismo son mediadas por el sistema de la enzima cyp450. Debido a que el amprenavir es un inhibidor de la isoenzima cyp 3a4, la cual es la isoenzima del cyp450 que con mayor frecuencia es responsable del metabolismo de fármacos, y debido a que el aumento en el grado de exposición plasmática al bepridil puede aumentar el riesgo de ocurrencia de arritmias potencialmente mortales, debe tenerse precaución al coadministrar telzir y bepridil.

Se pueden presentar interacciones medicamentosas graves o potencialmente mortales, o ambas, entre el amprenavir y la amiodarona, lidocaína (sistémica), antidepresivos tricíclicos, quinidina y warfarina. Se recomienda vigilar la concentración (vigilar la razón internacional normalizada de la warfarina) de estos agentes, ya que esto minimiza el riesgo de que se presenten problemas potenciales de seguridad con el uso concomitante.

No se recomienda el uso concomitante de inhibidores de pde5 (p.ej., sildenafil) para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes que reciben tratamiento con telzir. Sería de esperarse que el uso concomitante de telzir con inhibidores de pde5 aumentara sustancialmente las concentraciones de este inhibidor, lo cual podría dar lugar a efectos adversos asociados con el inhibidor de pde5, incluyendo hipotensión, síncope, cambios visuales y priapismo.

La coadministración de amprenavir con rifabutina produce un aumento del 200% en las concentraciones plasmáticas de rifabutina (ABC). Se recomienda hacer una reducción en la dosificación de rifabutina de cuando menos un 50% de la dosis recomendada, al administrar este medicamento junto con telzir. Al coadministrar ritonavir, sería de esperarse que se produjera un mayor aumento en las concentraciones de rifabutina. Al administrar este medicamento junto con telzir y ritonavir, se recomienda hacer una reducción en la dosificación de rifabutina de cuando menos un 75% de la dosis recomendada. Se debe instituir una vigilancia clínica de los pacientes.

No se recomienda el uso concomitante de telzir con productos que contengan hypericum perforatum (también conocido como hipérico o hierba de san juan). Un estudio farmacocinético realizado con indinavir indica que el hypericum perforatum es capaz de reducir las concentraciones séricas de amprenavir, cuando se administran en forma concomitante.

Debido a que puede aumentar en el riesgo de incrementos de las concentraciones de aminotransferasas hepáticas, así como alteraciones en las concentraciones hormonales por la coadministración de telzir, ritonavir y anticonceptivos orales, se recomienda utilizar métodos anticonceptivos no hormonales alternos en mujeres con potencial de procreación.

No se dispone de información relacionada con la administración concomitante de telzir y ritonavir con estrógenos y/o progestágenos, cuando se utilizan en terapias de reemplazo hormonal. Aún no se establecen los perfiles de eficacia y seguridad de estas terapias con telzir y ritonavir.

Exantema/reacciones cutáneas: la mayoría de los pacientes con exantemas de grado leve o moderado pueden seguir la terapia con telzir. La administración de antihistamínicos adecuados (por ejemplo, dihidrocloruro de cetirizina) es capaz de reducir la intensidad del prurito y acelerar la resolución del exantema. Se han comunicado reacciones cutáneas severas y potencialmente mortales, con inclusión del síndrome de stevens-johnson, en menos del 1% de los sujetos incluidos en el programa de desarrollo clínico. El tratamiento con telzir debe suspenderse permanentemente en caso de que se presenten exantemas severos o exantemas de intensidad moderada con síntomas sistémicos o mucosos.

Pacientes hemofílicos: han surgido comunicaciones de aumentos en el sangrado, incluyendo hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis en pacientes hemofílicos, tipo a y b, tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes, se administró adicionalmente el factor viii. En más de la mitad de los casos comunicados, se continuó con el tratamiento con inhibidores de la proteasa, o se reinició en caso de haberse interrumpido. Se ha suscitado alguna relación causal, aunque no se ha dilucidado el mecanismo de acción. Por tanto, se debe advertir a los pacientes hemofílicos sobre la posibilidad de que se presente un aumento en el sangrado.

Hiper glucemia: se ha comunicado la aparición de casos nuevos de diabetes mellitus, hiper glucemia o exacerbación de la diabetes mellitus existente, en pacientes que reciben terapia antirretroviral, incluyendo inhibidores de la proteasa. Algunos pacientes requirieron la iniciación de una terapia con insulina o antidiabéticos orales o, si ya se encontraban bajo alguna, un ajuste en la dosificación para el tratamiento de estos casos. En algunos casos, se presentó cetoacidosis diabética. No se ha establecido alguna relación causal entre la terapia con inhibidores de la proteasa y estos eventos.

Redistribución de la grasa corporal: la terapia antirretroviral de combinación, incluyendo regímenes que contienen algún inhibidor de la proteasa, se asocia con la redistribución/acumulación de grasa corporal en algunos pacientes. No se ha establecido alguna relación causal.

Elevaciones de lípidos: el tratamiento con telzir ha provocado un incremento en la concentración de triglicéridos y colesterol. Deben realizarse pruebas de triglicéridos y colesterol previamente al inicio de la terapia con telzir y a intervalos periódicos durante la terapia. Los trastornos lipídicos deben tratarse según sea clínicamente adecuado.

Síndrome de reconstitución inmunitaria: en aquellos pacientes infectados por el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretroviral (TAR), puede ocurrir una reacción inflamatoria, a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la TAR. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, así como neumonía ocasionada por cepas de *pneumocystis jirovecii* (p. Carinii). Se debe evaluar, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciar un tratamiento. Se ha reportado la presentación de enfermedades autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barre) durante las fases iniciales de la reconstitución inmunitaria, sin embargo, el tiempo de aparición es más variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces pueden ser de presentación atípica.

Suspensión oral:

La formulación Telzir en suspensión oral contiene parahidroxibenzoato de propilo y metilo. En algunos individuos, estos productos pueden ocasionar alguna reacción alérgica. Esta reacción puede ser retardada.

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 precauciones y advertencias.
- Modificación de efectos adversos.
- Inserto versión GDS27/IPI21 de fecha 10 de Junio de 2016
- Información para prescribir versión GDS27/IPI21 de fecha 10 de Junio de 2016

Nuevas precauciones y advertencias:

Tabletas y suspensión oral:

Se debe advertir a los pacientes que la formulación Telzir, o cualquier otra terapia antirretroviral actual, no curan el VIH, pues aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección ocasionada por el VIH. No se ha demostrado que las terapias antirretrovirales actuales, incluyendo Telzir, prevengan el riesgo de transmisión del VIH a otras personas a través del contacto sexual o por contaminación sanguínea. Se deben seguir tomando precauciones adecuadas.

Telzir contiene un grupo sulfonamida. Se desconoce el potencial de sensibilidad cruzada entre fármacos de la clase sulfonamida y Telzir. En estudios fundamentales realizados con Telzir, no se encontraron indicios que indicaran un aumento en el riesgo de

ocurrencia de exantemas en pacientes con antecedentes de alergia a las sulfonamidas que recibieron Telzir, frente a aquellos que recibieron Telzir y no presentaron alergias a las sulfonamidas. Sin embargo, la formulación Telzir debe emplearse con precaución en aquellos pacientes con alergias conocidas a las sulfonamidas.

No se han establecido la farmacocinética, seguridad y eficacia de Telzir en niños menores de 4 semanas.

El uso de Telzir con ritonavir, a dosis superiores a las aprobadas, ha producido elevaciones en las concentraciones de aminotransferasas en algunas personas, por lo cual no se recomienda su uso.

Insuficiencia hepática / renal: La principal ruta metabólica y de excreción del amprenavir es la hepática, por lo que debe tenerse precaución y usar dosis reducidas al administrar Telzir con o sin ritonavir a pacientes adultos con insuficiencia hepática leve, moderada o grave. Existe la posibilidad de que los pacientes con hepatitis B o C subyacente, o que presenten elevaciones muy manifiestas en las concentraciones de aminotransferasas antes del tratamiento, se encuentren en mayor riesgo de desarrollar aumentos en las concentraciones de aminotransferasas. Antes de iniciar la terapia, y a intervalos periódicos de tiempo durante el tratamiento, deberán realizarse pruebas de laboratorio adecuadas.

Debido a la insignificante depuración renal del amprenavir, no se esperan concentraciones plasmáticas elevadas en pacientes con insuficiencia renal. Como el amprenavir exhibe un alto grado de fijación a proteínas plasmáticas, es poco probable que pueda eliminarse significativamente a través de la hemodiálisis o la diálisis peritoneal.

Medicamentos – interacciones potenciales:

El amprenavir, al igual que otros inhibidores de la proteasa del VIH, es un inhibidor de la enzima 3A4 del citocromo P450. La formulación Telzir no debe administrarse concomitantemente con medicamentos cuyos intervalos terapéuticos sean estrechos y sean sustratos de la CYP3A4. También existen otros agentes capaces de generar interacciones medicamentosas graves o potencialmente mortales, o ambas, por lo que se aconseja tener precaución cada vez que se coadministre la formulación Telzir con medicamentos inductores, inhibidores o sustratos de la CYP3A4.

No se recomienda la administración concomitante de Telzir y halofantrina, ya que podrían producirse aumentos en las concentraciones de halofantrina, lo cual elevaría potencialmente el riesgo de incidencia de efectos adversos graves, como por ejemplo arritmias cardíacas.

No se recomienda la administración concomitante de Telzir y delavirdina, debido a que se han observado reducciones significativas en las concentraciones de este último fármaco.

No se recomienda la administración concomitante de Telzir (sin ritonavir) y raltegravir debido a que se ha observado una significativa reducción en las concentraciones de ambos amprenavir y raltegravir.

Antivirales Actuando Directamente en el virus de la Hepatitis C (HCV): Cuando medicamentos antivirales actuando directamente en el virus de la Hepatitis C (DAA), que son metabolizados por la CYP3A4 o son inductores/inhibidores de CYP3A4, son co-administrados con fosamprenavir con/sin ritonavir, se espera se alteren sus concentraciones plasmáticas debido a la inhibición o inducción de la actividad de la enzima CYP3A4. Estas interacciones pueden llevar a:

- Reacciones adversas clínicamente significativas debido a mayor exposición al fosamprenavir/ritonavir o medicación concomitante.
- Pérdida del efecto terapéutico de fosamprenavir/ritonavir o medicación concomitante y posible desarrollo de resistencia.

Por lo tanto, no se recomienda la co-administración de fosamprenavir con/sin ritonavir con medicamentos HCV DAA, los cuales son metabolizados por la CYP3A4 o son inductores/inhibidores de la CYP3A4, debido a la potencial interacción (por ejemplo telaprevir, boceprevir, simeprevir, paritaprevir). En caso de terapia concomitante HCV DAA para hepatitis C, por favor refiérase a la información del producto relevante para estos medicamentos.

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, lovastatina y simvastatina, son altamente dependientes de la CYP3A4 para su metabolismo, por lo que no se recomienda el uso concomitante de TELZIR con simvastatina o lovastatina, debido al aumento en el riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiolisis. Se debe tener precaución al emplear TELZIR en forma concomitante con atorvastatina, la cual se metaboliza en menor grado a través de la CYP3A4. En esta situación, se debe considerar hacer una reducción en la dosificación de atorvastatina. Si se indica un tratamiento con algún inhibidor de la HMG-CoA reductasa, se recomienda administrar pravastatina o fluvastatina.

No se recomienda el uso concomitante de TELZIR con ritonavir y propionato de fluticasona, u otros glucocorticoesteroides metabolizados por la isoenzima CYP3A4, a menos que el beneficio potencial del tratamiento exceda el riesgo de experimentar efectos sistémicos debidos a corticoesteroides, incluyendo síndrome de Cushing e insuficiencia suprarrenal.

Aunque no se ha(n) dilucidado la(s) isoenzima(s) responsable(s) del metabolismo del bepridil, las rutas metabólicas primordialmente responsables de su metabolismo son mediadas por el sistema de la enzima CYP450. Debido a que el amprenavir es un inhibidor de la isoenzima CYP 3A4, la cual es la isoenzima del CYP450 que con mayor frecuencia es responsable del metabolismo de fármacos, y debido a que el aumento en el grado de exposición plasmática al bepridil puede aumentar el riesgo de ocurrencia de arritmias potencialmente mortales, debe tenerse precaución al coadministrar Telzir y bepridil.

Se pueden presentar interacciones medicamentosas graves o potencialmente mortales, o ambas, entre el amprenavir y la amiodarona, lidocaína (sistémica), antidepresivos tricíclicos, quinidina y warfarina. Se recomienda vigilar la concentración (vigilar la Razón Internacional Normalizada de la warfarina) de estos agentes, ya que esto minimiza el riesgo de que se presenten problemas potenciales de seguridad con el uso concomitante.

No se recomienda el uso concomitante de inhibidores de PDE5 (p.ej., sildenafil) para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes que reciben tratamiento con Telzir. Sería de esperarse que el uso concomitante de TELZIR con inhibidores de PDE5 aumentara sustancialmente las concentraciones de este inhibidor, lo cual podría dar lugar a efectos adversos asociados con el inhibidor de PDE5, incluyendo hipotensión, síncope, cambios visuales y priapismo.

La coadministración de amprenavir con rifabutina produce un aumento del 200% en las concentraciones plasmáticas de rifabutina (ABC). Se recomienda hacer una reducción en la dosificación de rifabutina de cuando menos un 50% de la dosis recomendada, al administrar este medicamento junto con TELZIR. Al coadministrar ritonavir, sería de esperarse que se produjera un mayor aumento en las concentraciones de rifabutina. Al administrar este medicamento junto con TELZIR y ritonavir, se recomienda hacer una reducción en la dosificación de rifabutina de cuando menos un 75% de la dosis recomendada. Se debe instituir una vigilancia clínica de los pacientes.

No se recomienda el uso concomitante de TELZIR con productos que contengan *Hypericum perforatum* (también conocido como hipérico o hierba de San Juan). Un estudio farmacocinético realizado con indinavir indica que el *Hypericum perforatum* es capaz de reducir las concentraciones séricas de amprenavir, cuando se administran en forma concomitante.

Debido a que puede aumentar en el riesgo de incrementos de las concentraciones de aminotransferasas hepáticas, así como alteraciones en las concentraciones hormonales por la coadministración de Telzir, ritonavir y anticonceptivos orales, se recomienda utilizar métodos anticonceptivos no hormonales alternos en mujeres con potencial de procreación.

No se dispone de información relacionada con la administración concomitante de Telzir y ritonavir con estrógenos y/o progestágenos, cuando se utilizan en terapias de reemplazo hormonal. Aún no se establecen los perfiles de eficacia y seguridad de estas terapias con Telzir y ritonavir.

Exantema/reacciones cutáneas: La mayoría de los pacientes con exantemas de grado leve o moderado pueden seguir la terapia con Telzir. La administración de antihistamínicos adecuados (por ejemplo, dihidrocloruro de cetirizina) es capaz de reducir la intensidad del prurito y acelerar la resolución del exantema. Se han comunicado reacciones cutáneas severas y potencialmente mortales, con inclusión del síndrome de Stevens Johnson, en menos del 1% de los sujetos incluidos en el programa de desarrollo clínico. El tratamiento con Telzir debe suspenderse permanentemente en caso de que se presenten exantemas severos o exantemas de intensidad moderada con síntomas sistémicos o mucosos.

Pacientes hemofílicos: Han surgido comunicaciones de aumentos en el sangrado, incluyendo hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis en pacientes hemofílicos, tipo A y B, tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes, se administró adicionalmente el factor VIII. En más de la mitad de los casos comunicados, se continuó con el tratamiento con inhibidores de la proteasa, o se reinició en caso de haberse interrumpido. Se ha suscitado alguna relación causal, aunque no se ha dilucidado el mecanismo de acción. Por tanto, se debe advertir a los pacientes hemofílicos sobre la posibilidad de que se presente un aumento en el sangrado.

Hiper glucemia: Se ha comunicado la aparición de casos nuevos de diabetes mellitus, hiper glucemia o exacerbación de la diabetes mellitus existente, en pacientes que reciben terapia antirretroviral, incluyendo inhibidores de la proteasa. Algunos pacientes requirieron la iniciación de una terapia con insulina o antidiabéticos orales o, si ya se encontraban bajo alguna, un ajuste en la dosificación para el tratamiento de estos casos. En algunos casos, se presentó cetoacidosis diabética. No se ha establecido alguna relación causal entre la terapia con inhibidores de la proteasa y estos eventos.

Aumento de la grasa corporal: La terapia antirretroviral de combinación, incluyendo regímenes que contienen algún inhibidor de la proteasa, se puede asociar con aumento de grasa corporal en algunos pacientes. No se ha establecido alguna relación causal.

Elevaciones de Lípidos: El tratamiento con Telzir ha provocado un incremento en la concentración de triglicéridos y colesterol. Deben realizarse pruebas de triglicéridos y colesterol previamente al inicio de la terapia con Telzir y a intervalos periódicos durante la terapia. Los trastornos lipídicos deben tratarse según sea clínicamente adecuado.

Síndrome de Reconstitución Inmunitaria: En aquellos pacientes infectados por el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la

terapia antirretroviral (TAR), puede ocurrir una reacción inflamatoria, a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la TAR. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, así como neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Se debe evaluar, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciar un tratamiento. Se ha reportado la presentación de enfermedades autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barre) durante las fases iniciales de la reconstitución inmunitaria, sin embargo, el tiempo de aparición es más variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces pueden ser de presentación atípica.

Suspensión oral:

La formulación Telzir en suspensión oral contiene parahidroxibenzoato de propilo y metilo. En algunos individuos, estos productos pueden ocasionar alguna reacción alérgica. Esta reacción puede ser retardada.

Nuevos efectos adversos:

En pruebas clínicas controladas ($n = 166$) realizadas en adultos, se ha estudiado la seguridad de la formulación Telzir en combinación con otros agentes antirretrovirales. Los efectos adversos comunicados con mayor frecuencia (en más de un 5% de los sujetos adultos tratados) consistieron en efectos gastrointestinales (náuseas y diarrea) y exantema. La mayoría de los efectos adversos asociados con la terapia con Telzir fueron de intensidad leve a moderada, de iniciación temprana y, en raras ocasiones, limitantes del tratamiento. Para muchos de estos casos, no es claro si los efectos se relacionaron con Telzir, con la terapia concomitante empleada para tratar la enfermedad ocasionada por el VIH, o si fueron el resultado del proceso patológico.

Los efectos adversos se listan por sistema MedDRA y por clase de órganos.

La mayoría de los efectos adversos que se presentan a continuación proviene de dos estudios clínicos realizados a gran escala en pacientes adultos. Se incluyeron los efectos adversos clínicos más frecuentes, relacionados con los fármacos del estudio, de intensidad por lo menos moderada (Grado 2 o más) y que se presentaron en cuando menos 2% de los sujetos.

Trastornos metabólicos y nutricionales: Hipercolesterolemia, Hipertrigliceridemia.

Trastornos del sistema nervioso: Cefalea, parestesia oral.

Trastornos cardiacos: infarto de miocardio.

Trastornos gastrointestinales: Diarrea, náuseas y vómito.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Exantema, síndrome de Stevens Johnson, angioedema.

Durante la terapia, es posible que se presenten erupciones cutáneas eritematosas o maculopapulosas, con o sin prurito. De manera más general, el exantema se resolverá espontáneamente sin la necesidad de suspender el tratamiento con Telzir.

En caso de que se presente exantema severo, o en caso de exantema de intensidad leve o moderada que esté asociado con signos sistémicos o mucosos, se deberá suspender definitivamente la terapia con Telzir.

Trastornos renales y urinarios: Litiasis renal

Trastornos generales y en el sitio de administración: Fatiga.

Se observó un perfil similar de efectos adversos en las pruebas clínicas de Telzir administrado en combinación con dosis bajas de ritonavir (n = 534).

En algunos pacientes se han comunicado casos de aumento de la grasa corporal (lipohipertrofia) al administrar regímenes antirretrovirales incluyendo algún inhibidor de la proteasa. También se han comunicado anormalidades metabólicas, incluyendo hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina e hiperglucemia, al administrar un régimen que incluye algún inhibidor de la proteasa.

Se han comunicado casos nuevos de diabetes mellitus, hiperglucemia o exacerbación de la diabetes mellitus existente, en pacientes que reciben terapia antirretroviral con inhibidores de la proteasa.

Han surgido comunicaciones de aumentos en las concentraciones de creatina-fosfocinasa, mialgia, miositis y, en raras ocasiones, rabdomiolisis, al administrar inhibidores de la proteasa, más específicamente en asociación con análogos de nucleósido.

Se han producido comunicaciones de aumentos en el sangrado espontáneo en pacientes hemofílicos que recibieron terapia antirretroviral con inhibidores de la proteasa.

En general, las anormalidades de laboratorio clínicamente significativas que podrían esperarse que se relacionen potencialmente con el tratamiento con TELZIR consisten en aumentos en las concentraciones de aminotransferasas, lipasas, así como hipertrigliceridemia y hipercolesterolemia.

Pacientes pediátricos: el perfil de seguridad de Telzir con ritonavir en pacientes pediátricos se basa en los datos de seguridad de dos estudios (APV29005 y APV20003) en los que 158 sujetos infectados con VIH de entre 2 y 18 años y antecedentes de

tratamiento con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa recibieron Telzir con ritonavir, y datos de seguridad de un tercer estudio (APV 20002) en el cual 59 sujetos de 4 semanas a <2 años infectados con HIV-1, recibieron Telzir con ritonavir y antecedentes de tratamiento con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (de ellos, 5 recibieron sólo dosis únicas de Telzir con o sin ritonavir). El perfil de seguridad de TELZIR sin dosis bajas de ritonavir en niños se basa en un estudio de cohortes de 20 pacientes de 2 a 6 años de edad del estudio APV29005.

El perfil general de seguridad de Telzir con o sin ritonavir en pacientes pediátricos fue comparable al observado en estudios clínicos con adultos.

El vómito se presentó más frecuentemente entre los pacientes pediátricos, particularmente en aquellos que recibieron Telzir sólo. En la mayor parte fue leve, aunque el vómito llevó a la discontinuación Telzir en un pequeño número de pacientes.

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:

- **Modificación de precauciones y advertencias.**
- **Modificación de efectos adversos.**
- **Inserto versión GDS27/IPI21 de fecha 10 de Junio de 2016**
- **Información para prescribir versión GDS27/IPI21 de fecha 10 de Junio de 2016**

Nuevas precauciones y advertencias:

Tabletas y suspensión oral:

Se debe advertir a los pacientes que la formulación Telzir, o cualquier otra terapia antirretroviral actual, no curan el VIH, pues aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección ocasionada por el VIH. No se ha demostrado que las terapias antirretrovirales actuales, incluyendo Telzir, prevengan el riesgo de transmisión del VIH a otras personas a través del contacto sexual o por contaminación sanguínea. Se deben seguir tomando precauciones adecuadas.

Telzir contiene un grupo sulfonamida. Se desconoce el potencial de sensibilidad cruzada entre fármacos de la clase sulfonamida y Telzir. En estudios fundamentales realizados con Telzir, no se encontraron indicios que indicaran un aumento en el riesgo de ocurrencia de exantemas en pacientes con antecedentes de alergia a las sulfonamidas que recibieron Telzir, frente a aquellos que recibieron Telzir y no presentaron alergias a las sulfonamidas. Sin embargo, la formulación

Telzir debe emplearse con precaución en aquellos pacientes con alergias conocidas a las sulfonamidas.

No se han establecido la farmacocinética, seguridad y eficacia de Telzir en niños menores de 4 semanas.

El uso de Telzir con ritonavir, a dosis superiores a las aprobadas, ha producido elevaciones en las concentraciones de aminotransferasas en algunas personas, por lo cual no se recomienda su uso.

Insuficiencia hepática / renal: La principal ruta metabólica y de excreción del amprenavir es la hepática, por lo que debe tenerse precaución y usar dosis reducidas al administrar Telzir con o sin ritonavir a pacientes adultos con insuficiencia hepática leve, moderada o grave. Existe la posibilidad de que los pacientes con hepatitis B o C subyacente, o que presenten elevaciones muy manifiestas en las concentraciones de aminotransferasas antes del tratamiento, se encuentren en mayor riesgo de desarrollar aumentos en las concentraciones de aminotransferasas. Antes de iniciar la terapia, y a intervalos periódicos de tiempo durante el tratamiento, deberán realizarse pruebas de laboratorio adecuadas.

Debido a la insignificante depuración renal del amprenavir, no se esperan concentraciones plasmáticas elevadas en pacientes con insuficiencia renal. Como el amprenavir exhibe un alto grado de fijación a proteínas plasmáticas, es poco probable que pueda eliminarse significativamente a través de la hemodiálisis o la diálisis peritoneal.

Medicamentos – interacciones potenciales:

El amprenavir, al igual que otros inhibidores de la proteasa del VIH, es un inhibidor de la enzima 3A4 del citocromo P450. La formulación Telzir no debe administrarse concomitantemente con medicamentos cuyos intervalos terapéuticos sean estrechos y sean sustratos de la CYP3A4. También existen otros agentes capaces de generar interacciones medicamentosas graves o potencialmente mortales, o ambas, por lo que se aconseja tener precaución cada vez que se coadministre la formulación Telzir con medicamentos inductores, inhibidores o sustratos de la CYP3A4.

No se recomienda la administración concomitante de Telzir y halofantrina, ya que podrían producirse aumentos en las concentraciones de halofantrina, lo cual elevaría potencialmente el riesgo de incidencia de efectos adversos graves, como por ejemplo arritmias cardíacas.

No se recomienda la administración concomitante de Telzir y delavirdina, debido a que se han observado reducciones significativas en las concentraciones de este último fármaco.

No se recomienda la administración concomitante de Telzir (sin ritonavir) y raltegravir debido a que se ha observado una significativa reducción en las concentraciones de ambos amprenavir y raltegravir.

Antivirales Actuando Directamente en el virus de la Hepatitis C (HCV): Cuando medicamentos antivirales actuando directamente en el virus de la Hepatitis C (DAA), que son metabolizados por la CYP3A4 o son inductores/inhibidores de CYP3A4, son co-administrados con fosamprenavir con/sin ritonavir, se espera se alteren sus concentraciones plasmáticas debido a la inhibición o inducción de la actividad de la enzima CYP3A4. Estas interacciones pueden llevar a:

- Reacciones adversas clínicamente significativas debido a mayor exposición al fosamprenavir/ritonavir o medicación concomitante.
- Pérdida del efecto terapéutico de fosamprenavir/ritonavir o medicación concomitante y posible desarrollo de resistencia.

Por lo tanto, no se recomienda la co-administración de fosamprenavir con/sin ritonavir con medicamentos HCV DAA, los cuales son metabolizados por la CYP3A4 o son inductores/inhibidores de la CYP3A4, debido a la potencial interacción (por ejemplo telaprevir, boceprevir, simeprevir, paritaprevir). En caso de terapia concomitante HCV DAA para hepatitis C, por favor refiérase a la información del producto relevante para estos medicamentos.

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, lovastatina y simvastatina, son altamente dependientes de la CYP3A4 para su metabolismo, por lo que no se recomienda el uso concomitante de TELZIR con simvastatina o lovastatina, debido al aumento en el riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiolisis. Se debe tener precaución al emplear TELZIR en forma concomitante con atorvastatina, la cual se metaboliza en menor grado a través de la CYP3A4. En esta situación, se debe considerar hacer una reducción en la dosificación de atorvastatina. Si se indica un tratamiento con algún inhibidor de la HMG-CoA reductasa, se recomienda administrar pravastatina o fluvastatina.

No se recomienda el uso concomitante de TELZIR con ritonavir y propionato de fluticasona, u otros glucocorticoesteroides metabolizados por la isoenzima CYP3A4, a menos que el beneficio potencial del tratamiento exceda el riesgo de experimentar efectos sistémicos debidos a corticoesteroides, incluyendo síndrome de Cushing e insuficiencia suprarrenal.

Aunque no se ha(n) dilucidado la(s) isoenzima(s) responsable(s) del metabolismo del bepridil, las rutas metabólicas primordialmente responsables de su metabolismo son mediadas por el sistema de la enzima CYP450. Debido a que el amprenavir es un inhibidor de la isoenzima CYP 3A4, la cual es la isoenzima del CYP450 que con mayor frecuencia es responsable del metabolismo de fármacos, y debido a que el aumento en el grado de exposición plasmática al bepridil puede aumentar el riesgo de ocurrencia de arritmias potencialmente mortales, debe tenerse precaución al coadministrar Telzir y bepridil.

Se pueden presentar interacciones medicamentosas graves o potencialmente mortales, o ambas, entre el amprenavir y la amiodarona, lidocaína (sistémica), antidepresivos tricíclicos, quinidina y warfarina. Se recomienda vigilar la concentración (vigilar la Razón Internacional Normalizada de la warfarina) de estos agentes, ya que esto minimiza el riesgo de que se presenten problemas potenciales de seguridad con el uso concomitante.

No se recomienda el uso concomitante de inhibidores de PDE5 (p.ej., sildenafil) para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes que reciben tratamiento con Telzir. Sería de esperarse que el uso concomitante de TELZIR con inhibidores de PDE5 aumentara sustancialmente las concentraciones de este inhibidor, lo cual podría dar lugar a efectos adversos asociados con el inhibidor de PDE5, incluyendo hipotensión, síncope, cambios visuales y priapismo.

La coadministración de amprenavir con rifabutina produce un aumento del 200% en las concentraciones plasmáticas de rifabutina (ABC). Se recomienda hacer una reducción en la dosificación de rifabutina de cuando menos un 50% de la dosis recomendada, al administrar este medicamento junto con TELZIR. Al coadministrar ritonavir, sería de esperarse que se produjera un mayor aumento en las concentraciones de rifabutina. Al administrar este medicamento junto con TELZIR y ritonavir, se recomienda hacer una reducción en la dosificación de rifabutina de cuando menos un 75% de la dosis recomendada. Se debe instituir una vigilancia clínica de los pacientes.

No se recomienda el uso concomitante de TELZIR con productos que contengan *Hypericum perforatum* (también conocido como hipérico o hierba de San Juan). Un estudio farmacocinético realizado con indinavir indica que el *Hypericum perforatum* es capaz de reducir las concentraciones séricas de amprenavir, cuando se administran en forma concomitante.

Debido a que puede aumentar en el riesgo de incrementos de las concentraciones de aminotransferasas hepáticas, así como alteraciones en las concentraciones hormonales por la coadministración de Telzir, ritonavir y anticonceptivos orales,

se recomienda utilizar métodos anticonceptivos no hormonales alternos en mujeres con potencial de procreación.

No se dispone de información relacionada con la administración concomitante de Telzir y ritonavir con estrógenos y/o progestágenos, cuando se utilizan en terapias de reemplazo hormonal. Aún no se establecen los perfiles de eficacia y seguridad de estas terapias con Telzir y ritonavir.

Exantema/reacciones cutáneas: La mayoría de los pacientes con exantemas de grado leve o moderado pueden seguir la terapia con Telzir. La administración de antihistamínicos adecuados (por ejemplo, dihidrocloruro de cetirizina) es capaz de reducir la intensidad del prurito y acelerar la resolución del exantema. Se han comunicado reacciones cutáneas severas y potencialmente mortales, con inclusión del síndrome de Stevens Johnson, en menos del 1% de los sujetos incluidos en el programa de desarrollo clínico. El tratamiento con Telzir debe suspenderse permanentemente en caso de que se presenten exantemas severos o exantemas de intensidad moderada con síntomas sistémicos o mucosos.

Pacientes hemofílicos: Han surgido comunicaciones de aumentos en el sangrado, incluyendo hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis en pacientes hemofílicos, tipo A y B, tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes, se administró adicionalmente el factor VIII. En más de la mitad de los casos comunicados, se continuó con el tratamiento con inhibidores de la proteasa, o se reinició en caso de haberse interrumpido. Se ha suscitado alguna relación causal, aunque no se ha dilucidado el mecanismo de acción. Por tanto, se debe advertir a los pacientes hemofílicos sobre la posibilidad de que se presente un aumento en el sangrado.

Hiper glucemia: Se ha comunicado la aparición de casos nuevos de diabetes mellitus, hiper glucemia o exacerbación de la diabetes mellitus existente, en pacientes que reciben terapia antirretroviral, incluyendo inhibidores de la proteasa. Algunos pacientes requirieron la iniciación de una terapia con insulina o antidiabéticos orales o, si ya se encontraban bajo alguna, un ajuste en la dosificación para el tratamiento de estos casos. En algunos casos, se presentó cetoacidosis diabética. No se ha establecido alguna relación causal entre la terapia con inhibidores de la proteasa y estos eventos.

Aumento de la grasa corporal: La terapia antirretroviral de combinación, incluyendo regímenes que contienen algún inhibidor de la proteasa, se puede asociar con aumento de grasa corporal en algunos pacientes. No se ha establecido alguna relación causal.

Elevaciones de Lípidos: El tratamiento con Telzir ha provocado un incremento en la concentración de triglicéridos y colesterol. Deben realizarse pruebas de triglicéridos y colesterol previamente al inicio de la terapia con Telzir y a intervalos periódicos durante la terapia. Los trastornos lipídicos deben tratarse según sea clínicamente adecuado.

Síndrome de Reconstitución Inmunitaria: En aquellos pacientes infectados por el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretroviral (TAR), puede ocurrir una reacción inflamatoria, a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la TAR. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, así como neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Se debe evaluar, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciar un tratamiento. Se ha reportado la presentación de enfermedades autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barre) durante las fases iniciales de la reconstitución inmunitaria, sin embargo, el tiempo de aparición es más variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces pueden ser de presentación atípica.

Suspensión oral:

La formulación Telzir en suspensión oral contiene parahidroxibenzoato de propilo y metilo. En algunos individuos, estos productos pueden ocasionar alguna reacción alérgica. Esta reacción puede ser retardada.

Nuevos efectos adversos:

En pruebas clínicas controladas (n = 166) realizadas en adultos, se ha estudiado la seguridad de la formulación Telzir en combinación con otros agentes antirretrovirales. Los efectos adversos comunicados con mayor frecuencia (en más de un 5% de los sujetos adultos tratados) consistieron en efectos gastrointestinales (náuseas y diarrea) y exantema. La mayoría de los efectos adversos asociados con la terapia con Telzir fueron de intensidad leve a moderada, de iniciación temprana y, en raras ocasiones, limitantes del tratamiento. Para muchos de estos casos, no es claro si los efectos se relacionaron con Telzir, con la terapia concomitante empleada para tratar la enfermedad ocasionada por el VIH, o si fueron el resultado del proceso patológico.

Los efectos adversos se listan por sistema MedDRA y por clase de órganos.

La mayoría de los efectos adversos que se presentan a continuación proviene de dos estudios clínicos realizados a gran escala en pacientes adultos. Se incluyeron los efectos adversos clínicos más frecuentes, relacionados con los fármacos del estudio, de intensidad por lo menos moderada (Grado 2 o más) y que se presentaron en cuando menos 2% de los sujetos.

Trastornos metabólicos y nutricionales: Hipercolesterolemia, Hipertrigliceridemia.

Trastornos del sistema nervioso: Cefalea, parestesia oral.

Trastornos cardiacos: infarto de miocardio.

Trastornos gastrointestinales: Diarrea, náuseas y vómito.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Exantema, síndrome de Stevens Johnson, angioedema.

Durante la terapia, es posible que se presenten erupciones cutáneas eritematosas o maculopapulosas, con o sin prurito. De manera más general, el exantema se resolverá espontáneamente sin la necesidad de suspender el tratamiento con Telzir.

En caso de que se presente exantema severo, o en caso de exantema de intensidad leve o moderada que esté asociado con signos sistémicos o mucosos, se deberá suspender definitivamente la terapia con Telzir.

Trastornos renales y urinarios: Litiasis renal

Trastornos generales y en el sitio de administración: Fatiga.

Se observó un perfil similar de efectos adversos en las pruebas clínicas de Telzir administrado en combinación con dosis bajas de ritonavir (n = 534).

En algunos pacientes se han comunicado casos de aumento de la grasa corporal (lipohipertrofia) al administrar regímenes antirretrovirales incluyendo algún inhibidor de la proteasa. También se han comunicado anormalidades metabólicas, incluyendo hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina e hiperglucemia, al administrar un régimen que incluye algún inhibidor de la proteasa.

Se han comunicado casos nuevos de diabetes mellitus, hiperglucemia o exacerbación de la diabetes mellitus existente, en pacientes que reciben terapia antirretroviral con inhibidores de la proteasa.

Han surgido comunicaciones de aumentos en las concentraciones de creatina-fosfocinasa, mialgia, miositis y, en raras ocasiones, rabdomiolisis, al administrar

inhibidores de la proteasa, más específicamente en asociación con análogos de nucleósido.

Se han producido comunicaciones de aumentos en el sangrado espontáneo en pacientes hemofílicos que recibieron terapia antirretroviral con inhibidores de la proteasa.

En general, las anormalidades de laboratorio clínicamente significativas que podrían esperarse que se relacionen potencialmente con el tratamiento con TELZIR consisten en aumentos en las concentraciones de aminotransferasas, lipasas, así como hipertrigliceridemia y hipercolesterolemia.

Pacientes pediátricos: el perfil de seguridad de Telzir con ritonavir en pacientes pediátricos se basa en los datos de seguridad de dos estudios (APV29005 y APV20003) en los que 158 sujetos infectados con VIH de entre 2 y 18 años y antecedentes de tratamiento con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa recibieron Telzir con ritonavir, y datos de seguridad de un tercer estudio (APV 20002) en el cual 59 sujetos de 4 semanas a <2 años infectados con HIV-1, recibieron Telzir con ritonavir y antecedentes de tratamiento con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (de ellos, 5 recibieron sólo dosis únicas de Telzir con o sin ritonavir). El perfil de seguridad de TELZIR sin dosis bajas de ritonavir en niños se basa en un estudio de cohortes de 20 pacientes de 2 a 6 años de edad del estudio APV29005.

El perfil general de seguridad de Telzir con o sin ritonavir en pacientes pediátricos fue comparable al observado en estudios clínicos con adultos.

El vómito se presentó más frecuentemente entre los pacientes pediátricos, particularmente en aquellos que recibieron Telzir sólo. En la mayor parte fue leve, aunque el vómito llevó a la discontinuación Telzir en un pequeño número de pacientes.

3.4.5 SEEBRI BREEZHALER

Expediente : 20058285
 Radicado : 2016139383
 Fecha : 04/10/2016
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada capsula dura contiene 50mcg de Glicopirronio

Forma Farmacéutica: Capsulas duras para inhalación

Indicaciones: Seebri breezhaler está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento que se administra una vez al día para el alivio de los síntomas de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Contraindicaciones: está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al glicopirronio o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

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.
- Inserto versión 2016-PSB/GLC-0810-s, 19 de Mayo de 2016
- Información para prescribir versión 2016-PSB/GLC-0810-s, 19 de Mayo de 2016

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

La seguridad y la tolerabilidad de Seebri Breezhaler (en la dosis recomendada de 50 µg, administrada U.V.D.) se evaluaron en 1353 pacientes con EPOC. De dichos pacientes, 842 recibieron tratamiento durante al menos 26 semanas y 351 durante al menos 52 semanas.

Las reacciones adversas más características son los síntomas relacionados con los efectos anticolinérgicos del medicamento. Entre las reacciones adversas relacionadas con la tolerabilidad local se han descrito irritación de la garganta, rinofaringitis, rinitis y sinusitis.

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas notificadas durante los seis primeros meses de dos ensayos clínicos pivotaes de fase III, de 6 y 12 meses de duración, respectivamente, se han ordenado por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA (Tabla 1). Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se especifican por orden decreciente de gravedad. Las frecuencias de las distintas reacciones adversas se clasifican aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$).

Tabla 1 Reacciones adversas registradas en la base de datos conjuntos de seguridad correspondientes a pacientes con EPOC

Reacciones adversas	Bromuro de glicopirronio (50 µg, u.v.d) n = 1075 N (%)	Placebo n=535 N (%)	Categoría de frecuencia
Trastornos gastrointestinales			
- Boca seca	26 (2,4)	6 (1,1)	Frecuente
- Gastroenteritis	15 (1,4)	5 (0,9)	Frecuente
- Dispepsia	8 (0,7)	2 (0,4)	Infrecuente
- Caries dental	4 (0,4)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos psiquiátricos			
- Insomnio	11 (1,0)	4 (0,8)	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
- Dolor en una extremidad	10 (0,9)	1 (0,2)	Infrecuente
- Dolor torácico musculoesquelético	8 (0,7)	3 (0,6)	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
- Erupción	10 (0,9)	2 (0,4)	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
- Fatiga	9 (0,8)	3 (0,6)	Infrecuente
- Astenia	8 (0,7)	2 (0,4)	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
- Congestión sinusal	8 (0,7)	2 (0,4)	Infrecuente
- Tos productiva	7 (0,7)	1 (0,2)	Infrecuente
- Irritación de garganta	6 (0,6)	1 (0,2)	Infrecuente
- Epistaxis	3 (0,3)	1 (0,2)	Infrecuente

Reacciones adversas	Bromuro de glicopirronio (50 µg, u.v.d) n = 1075 N (%)	Placebo n=535 N (%)	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones	8 (0,7)	2 (0,4)	Infrecuente
- Rinitis	3 (0,3)	0 (0)	Infrecuente
- Cistitis			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
- Hiperglucemia	8 (0,7)	2 (0,4)	Infrecuente
Trastornos renales y urinarios			
- Disuria	7 (0,7)	1 (0,2)	Infrecuente
- Retención urinaria	2 (0,2)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos cardíacos			
- Fibrilación auricular	6 (0,6)	0 (0)	Infrecuente
- Palpitaciones	2 (0,2)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos del sistema nervioso			
- <u>Hipoestesia</u>	6 (0,6)	0 (0)	Infrecuente

En el estudio de 12 meses de duración, las siguientes reacciones adversas fueron más frecuentes en el grupo de Seebri Breezhaler que en el del placebo: rinofaringitis (9,0% frente a 5,6%), vómitos (1,3% frente a 0,7%), dolor osteomuscular (1,1% frente a 0,7%), dolor cervical (1,3% frente a 0,7%), diabetes (0,8% frente a 0%).

Reacciones adversas en notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Durante la comercialización de Seebri Breezhaler se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación. Dado que estas reacciones han sido notificadas voluntariamente y derivan de una población de tamaño indeterminado, no es posible hacer una estimación fiable de su frecuencia, por lo que se clasifican como reacciones de frecuencia desconocida. Las reacciones adversas se han ordenado por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de gravedad.

Tabla 2 Reacciones adversas en notificaciones espontáneas (de frecuencia desconocida)

Trastornos del sistema inmunológico
Angioedema, hipersensibilidad

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Broncoespasmo paradójico, disfonía
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Prurito

Descripción de reacciones adversas específicas

La reacción adversa anticolinérgica más frecuente fue la sequedad bucal. La mayoría de los casos de sequedad bucal estaban posiblemente relacionados con el medicamento y eran de naturaleza leve; ninguno de ellos fue severo. Los pocos exantemas registrados fueron generalmente de naturaleza leve.

Poblaciones especiales

En los pacientes mayores de 75 años de edad, se observó una mayor frecuencia de infecciones en las vías urinarias y de cefalea en el grupo de Seebri Breezhaler que en el del placebo (3,0% frente a 1,5% y 2,3% frente a 0%, respectivamente).

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:

- **Modificación de reacciones adversas.**
- **Inserto versión 2016-PSB/GLC-0810-s, 19 de Mayo de 2016**
- **Información para prescribir versión 2016-PSB/GLC-0810-s, 19 de Mayo de 2016**

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

La seguridad y la tolerabilidad de Seebri Breezhaler (en la dosis recomendada de 50 µg, administrada U.V.D.) se evaluaron en 1353 pacientes con EPOC. De dichos pacientes, 842 recibieron tratamiento durante al menos 26 semanas y 351 durante al menos 52 semanas.

Las reacciones adversas más características son los síntomas relacionados con los efectos anticolinérgicos del medicamento. Entre las reacciones adversas relacionadas con la tolerabilidad local se han descrito irritación de la garganta, rinofaringitis, rinitis y sinusitis.

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas notificadas durante los seis primeros meses de dos ensayos clínicos pivotaes de fase III, de 6 y 12 meses de duración, respectivamente, se han ordenado por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA (Tabla 1). Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las

reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se especifican por orden decreciente de gravedad. Las frecuencias de las distintas reacciones adversas se clasifican aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$).

Tabla 1 Reacciones adversas registradas en la base de datos conjuntos de seguridad correspondientes a pacientes con EPOC

Reacciones adversas	Bromuro de glicopirronio (50 µg, u.v.d) n = 1075 N (%)	Placebo n=535 N (%)	Categoría de frecuencia
Trastornos gastrointestinales			
- Boca seca	26 (2,4)	6 (1,1)	Frecuente
- Gastroenteritis	15 (1,4)	5 (0,9)	Frecuente
- Dispepsia	8 (0,7)	2 (0,4)	Infrecuente
- Caries dental	4 (0,4)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos psiquiátricos			
- Insomnio	11 (1,0)	4 (0,8)	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
- Dolor en una extremidad	10 (0,9)	1 (0,2)	Infrecuente
- Dolor torácico musculoesquelético	8 (0,7)	3 (0,6)	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
- Erupción	10 (0,9)	2 (0,4)	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
- Fatiga	9 (0,8)	3 (0,6)	Infrecuente
- Astenia	8 (0,7)	2 (0,4)	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
- Congestión sinusal	8 (0,7)	2 (0,4)	Infrecuente
- Tos productiva	7 (0,7)	1 (0,2)	Infrecuente
- Irritación de garganta	6 (0,6)	1 (0,2)	Infrecuente
- Epistaxis	3 (0,3)	1 (0,2)	Infrecuente

Reacciones adversas	Bromuro de glicopirronio (50 µg, u.v.d) n = 1075 N (%)	Placebo n=535 N (%)	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones	8 (0,7)	2 (0,4)	Infrecuente
- Rinitis	3 (0,3)	0 (0)	Infrecuente
- Cistitis			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
- Hiperglucemia	8 (0,7)	2 (0,4)	Infrecuente
Trastornos renales y urinarios			
- Disuria	7 (0,7)	1 (0,2)	Infrecuente
- Retención urinaria	2 (0,2)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos cardíacos			
- Fibrilación auricular	6 (0,6)	0 (0)	Infrecuente
- Palpitaciones	2 (0,2)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos del sistema nervioso			
- Hipoestesia	6 (0,6)	0 (0)	Infrecuente

En el estudio de 12 meses de duración, las siguientes reacciones adversas fueron más frecuentes en el grupo de Seebri Breezhaler que en el del placebo: rinofaringitis (9,0% frente a 5,6%), vómitos (1,3% frente a 0,7%), dolor osteomuscular (1,1% frente a 0,7%), dolor cervical (1,3% frente a 0,7%), diabetes (0,8% frente a 0%).

Reacciones adversas en notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Durante la comercialización de Seebri Breezhaler se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación. Dado que estas reacciones han sido notificadas voluntariamente y derivan de una población de tamaño indeterminado, no es posible hacer una estimación fiable de su frecuencia, por lo que se clasifican como reacciones de frecuencia desconocida. Las reacciones adversas se han ordenado por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de gravedad.

Tabla 2 Reacciones adversas en notificaciones espontáneas (de frecuencia desconocida)

Trastornos del sistema inmunológico
Angioedema, hipersensibilidad
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Broncoespasmo paradójico, disfonía
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Prurito

Descripción de reacciones adversas específicas

La reacción adversa anticolinérgica más frecuente fue la sequedad bucal. La mayoría de los casos de sequedad bucal estaban posiblemente relacionados con el medicamento y eran de naturaleza leve; ninguno de ellos fue severo. Los pocos exantemas registrados fueron generalmente de naturaleza leve.

Poblaciones especiales

En los pacientes mayores de 75 años de edad, se observó una mayor frecuencia de infecciones en las vías urinarias y de cefalea en el grupo de Seebri Breezhaler que en el del placebo (3,0% frente a 1,5% y 2,3% frente a 0%, respectivamente).

3.4.6 SIRDALUD® 4 mg Tableta SIRDALUD® 2 mg Tableta

Expediente : 21786 / 21767
 Radicado : 2016139376 / 2016139380
 Fecha : 01/10/2016
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 4mg de Tizanidina.
 Cada tableta contiene 2mg de Tizanidina.

Forma Farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Relajante muscular, útil en el tratamiento de la espasticidad en la esclerosis múltiple y en otros desordenes de la medula espinal.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a la tizanidina o a cualquiera de los excipientes. Disfunción hepática grave. El uso simultáneo de la tizanidina con inhibidores potentes del cyp1a2, como la fluvoxamina o el ciprofloxacino está contraindicado.

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 precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto versión 2016-PSB/GLC-0802-s, 2 de Mayo de 2016
- Información para prescribir versión 2016-PSB/GLC-0802-s, 2 de Mayo de 2016
- Declaración sucinta versión 2016-PSB/GLC-0802-s, 2 de Mayo de 2016

Nuevas precauciones y advertencias:

Inhibidores del citocromo P450 (CYP)

No se recomienda el uso simultáneo de Sirdalud con inhibidores moderados de la CYP1A2.

Se debe tener cautela al administrar Sirdalud con medicamentos capaces de prolongar el intervalo QT.

Hipotensión arterial

Puede manifestarse hipotensión durante el tratamiento con Sirdalud y también como resultado de interacciones farmacológicas con inhibidores de la CYP1A2 o antihipertensores. Entre las manifestaciones importantes de hipotensión figuran casos de lipotimia y colapso circulatorio.

Síndrome de retirada

Se han observado taquicardia e hipertensión de rebote tras la retirada brusca de Sirdalud, cuando este se administraba de forma crónica o en dosis elevadas o junto con antihipertensores. En casos extremos, la hipertensión de rebote puede provocar un accidente cerebrovascular. Sirdalud no debe suspenderse de forma brusca, sino que se ajustará la dosis reduciéndola gradualmente.

Disfunción hepática

Se ha descrito disfunción hepática en asociación con la tizanidina (aunque raramente con dosis diarias de hasta 12 mg), por lo que se recomienda supervisar las pruebas de la función hepática una vez al mes durante los primeros cuatro meses en los pacientes que reciben dosis de 12 mg o mayores o que presentan síntomas clínicos indicativos de disfunción hepática, como náuseas, anorexia o cansancio idiopáticos. Si las cifras séricas de alanina-transaminasa (ALAT) o de aspartato-transaminasa (ASPT) son constantemente mayores que el triple del límite superior del intervalo normal de valores, se debe suspender el tratamiento con Sirdalud.

Pacientes con disfunción renal

En los pacientes con disfunción renal (depuración de creatinina <25 ml/min), la exposición sistémica a la tizanidina puede ser hasta 6 veces mayor que la de un paciente con función

renal normal. Por consiguiente, se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de 2 mg administrada una vez al día.

Reacciones de hipersensibilidad

En asociación con tizanidina, se han notificado reacciones de hipersensibilidad como anafilaxia, angioedema, dermatitis, exantema, urticaria, prurito y eritema. Se recomienda una observación cuidadosa del paciente durante uno o dos días tras la administración de la primera dosis. Si se observa anafilaxia o angioedema con choque anafiláctico o dificultades respiratorias, el tratamiento con Sirdalud se debe interrumpir inmediatamente y se debe instaurar el tratamiento médico adecuado.

Conducción y uso de máquinas

Los pacientes que padezcan somnolencia, mareos u otros signos o síntomas de hipotensión deben abstenerse de efectuar actividades que requieran una vigilancia extrema, como son la conducción de vehículos o el manejo de máquinas.

Embarazo

Resumen de riesgos

Dado que se tiene escasa experiencia con el uso de Sirdalud, este no debe utilizarse durante el embarazo a menos que los beneficios justifiquen claramente los riesgos.

Datos en animales

Los estudios de reproducción realizados en ratas y en conejas no han revelado indicios de teratogenia. En las ratas, las dosis de 10 y 30 mg/kg/d prolongan la duración de la gestación. Se ha observado una mayor pérdida pre y posnatal de crías y un retraso del desarrollo. Con esas dosis, las progenitoras presentaban signos pronunciados de relajación muscular y sedación. Basándose en la superficie corporal, estas dosis fueron 2,2 y 6,7 veces mayores que la dosis humana máxima recomendada de 0,72 mg/kg/d.

Lactancia

Resumen de riesgos

Se eliminan cantidades pequeñas de tizanidina en la leche de las ratas. Como no se dispone de datos en los seres humanos, no debe administrarse Sirdalud a madres lactantes.

Mujeres y varones con capacidad de procrear

Prueba de embarazo

Se recomienda que las mujeres sexualmente activas con capacidad de procrear se sometan a una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con Sirdalud.

Anticoncepción

Se debe informar a las mujeres con capacidad de procrear que se han llevado a cabo estudios en animales que evidencian que Sirdalud puede ser nocivo para el feto en

desarrollo. Se recomienda que las mujeres sexualmente activas con capacidad de procrear usen métodos anticonceptivos eficaces (con tasas de embarazo inferiores al 1%) durante el tratamiento con Sirdalud y durante 1 día tras la interrupción del mismo.

Fecundidad

Datos en animales

No se ha observado menoscabo de la fecundidad en las ratas machos con dosis de 10 mg/kg/día ni en las ratas hembras con dosis de 3 mg/kg/d. La fecundidad disminuyó en las ratas machos tratadas con dosis de 30 mg/kg/d y en las hembras que recibieron 10 mg/kg/d. Basándose en la superficie corporal, estas dosis fueron 6,7 y 2,2 veces mayores que la dosis humana máxima recomendada de 0,72 mg/kg. Con estas dosis se registraron efectos sobre el comportamiento materno y signos clínicos como sedación pronunciada, disminución de peso y ataxia.

Nuevas reacciones adversas:

Con dosis bajas, como las que se recomiendan para el tratamiento de los espasmos musculares dolorosos, se han comunicado somnolencia, cansancio, mareos, boca seca, hipotensión, náuseas, trastornos gastrointestinales y aumento de transaminasas, generalmente de carácter leve y pasajero. Las reacciones adversas registradas con las dosis bajas son más frecuentes e intensas con las dosis más elevadas, como las que se recomiendan para el tratamiento de la espasticidad, pero casi nunca resultan lo suficientemente graves como para interrumpir el tratamiento. También se han descrito las reacciones adversas siguientes: hipotensión, bradicardia, debilidad muscular, insomnio, trastorno del sueño, alucinaciones, hepatitis.

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

Tabla 1: Reacciones adversas

Trastornos psiquiátricos	
Frecuente:	Insomnio, trastorno del sueño
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuente:	Somnolencia, mareo
Trastornos cardíacos	
Infrecuente:	Bradicardia
Trastornos vasculares	
Frecuente:	Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuente:	Trastorno gastrointestinal, boca seca
Frecuente:	Náuseas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuente:	Debilidad muscular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuente:	Fatiga (cansancio)
Exploraciones complementarias	
Frecuente:	Presión arterial disminuida, transaminasas elevadas

Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Se han notificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de Sirdalud tanto a través de notificaciones espontáneas como en forma de casos publicados en la literatura específica. Puesto que estas reacciones son notificadas de forma voluntaria por 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 enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA.

Tabla 2 . Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida).

Trastornos del sistema inmunitario:	Reacciones de hipersensibilidad como anafilaxia, angioedema y urticaria
Trastornos psiquiátricos:	Alucinaciones, estado de confusión (estado confusional)
Trastornos del sistema nervioso:	Vértigo
Trastornos vasculares:	Síncope
Trastornos oculares:	Vista borrosa
Trastornos hepatobiliares:	Hepatitis, insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	Exantema (erupción cutánea), eritema, prurito, dermatitis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	Astenia, síndrome de retirada

Síndrome de retirada

Se han descrito casos de taquicardia e hipertensión de rebote después de la retirada brusca de Sirdalud. En casos extremos, la hipertensión de rebote puede provocar un accidente cerebrovascular.

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

- **Modificación de precauciones y advertencias.**
- **Modificación de reacciones adversas.**
- **Inserto versión 2016-PSB/GLC-0802-s, 2 de Mayo de 2016**
- **Información para prescribir versión 2016-PSB/GLC-0802-s, 2 de Mayo de 2016**
- **Declaración sucinta versión 2016-PSB/GLC-0802-s, 2 de Mayo de 2016**

Nuevas precauciones y advertencias:

Inhibidores del citocromo P450 (CYP)

No se recomienda el uso simultáneo de Sirdalud con inhibidores moderados de la CYP1A2.

Se debe tener cautela al administrar Sirdalud con medicamentos capaces de prolongar el intervalo QT.

Hipotensión arterial

Puede manifestarse hipotensión durante el tratamiento con Sirdalud y también como resultado de interacciones farmacológicas con inhibidores de la CYP1A2 o antihipertensores. Entre las manifestaciones importantes de hipotensión figuran casos de lipotimia y colapso circulatorio.

Síndrome de retirada

Se han observado taquicardia e hipertensión de rebote tras la retirada brusca de Sirdalud, cuando este se administraba de forma crónica o en dosis elevadas o junto con antihipertensores. En casos extremos, la hipertensión de rebote puede provocar un accidente cerebrovascular. Sirdalud no debe suspenderse de forma brusca, sino que se ajustará la dosis reduciéndola gradualmente.

Disfunción hepática

Se ha descrito disfunción hepática en asociación con la tizanidina (aunque raramente con dosis diarias de hasta 12 mg), por lo que se recomienda supervisar las pruebas de la función hepática una vez al mes durante los primeros cuatro meses en los pacientes que reciben dosis de 12 mg o mayores o que presentan síntomas clínicos indicativos de disfunción hepática, como náuseas, anorexia o

cansancio idiopáticos. Si las cifras séricas de alanina-transaminasa (ALAT) o de aspartato-transaminasa (ASPT) son constantemente mayores que el triple del límite superior del intervalo normal de valores, se debe suspender el tratamiento con Sirdalud.

Pacientes con disfunción renal

En los pacientes con disfunción renal (depuración de creatinina <25 ml/min), la exposición sistémica a la tizanidina puede ser hasta 6 veces mayor que la de un paciente con función renal normal. Por consiguiente, se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de 2 mg administrada una vez al día.

Reacciones de hipersensibilidad

En asociación con tizanidina, se han notificado reacciones de hipersensibilidad como anafilaxia, angioedema, dermatitis, exantema, urticaria, prurito y eritema. Se recomienda una observación cuidadosa del paciente durante uno o dos días tras la administración de la primera dosis. Si se observa anafilaxia o angioedema con choque anafiláctico o dificultades respiratorias, el tratamiento con Sirdalud se debe interrumpir inmediatamente y se debe instaurar el tratamiento médico adecuado.

Conducción y uso de máquinas

Los pacientes que padezcan somnolencia, mareos u otros signos o síntomas de hipotensión deben abstenerse de efectuar actividades que requieran una vigilancia extrema, como son la conducción de vehículos o el manejo de máquinas.

Embarazo

Resumen de riesgos

Dado que se tiene escasa experiencia con el uso de Sirdalud, este no debe utilizarse durante el embarazo a menos que los beneficios justifiquen claramente los riesgos.

Datos en animales

Los estudios de reproducción realizados en ratas y en conejas no han revelado indicios de teratogenia. En las ratas, las dosis de 10 y 30 mg/kg/d prolongan la duración de la gestación. Se ha observado una mayor pérdida pre y posnatal de crías y un retraso del desarrollo. Con esas dosis, las progenitoras presentaban signos pronunciados de relajación muscular y sedación. Basándose en la superficie corporal, estas dosis fueron 2,2 y 6,7 veces mayores que la dosis humana máxima recomendada de 0,72 mg/kg/d.

Lactancia

Resumen de riesgos

Se eliminan cantidades pequeñas de tizanidina en la leche de las ratas. Como no se dispone de datos en los seres humanos, no debe administrarse Sirdalud a madres lactantes.

Mujeres y varones con capacidad de procrear

Prueba de embarazo

Se recomienda que las mujeres sexualmente activas con capacidad de procrear se sometan a una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con Sirdalud.

Anticoncepción

Se debe informar a las mujeres con capacidad de procrear que se han llevado a cabo estudios en animales que evidencian que Sirdalud puede ser nocivo para el feto en desarrollo. Se recomienda que las mujeres sexualmente activas con capacidad de procrear usen métodos anticonceptivos eficaces (con tasas de embarazo inferiores al 1%) durante el tratamiento con Sirdalud y durante 1 día tras la interrupción del mismo.

Fecundidad

Datos en animales

No se ha observado menoscabo de la fecundidad en las ratas machos con dosis de 10 mg/kg/día ni en las ratas hembras con dosis de 3 mg/kg/d. La fecundidad disminuyó en las ratas machos tratadas con dosis de 30 mg/kg/d y en las hembras que recibieron 10 mg/kg/d. Basándose en la superficie corporal, estas dosis fueron 6,7 y 2,2 veces mayores que la dosis humana máxima recomendada de 0,72 mg/kg. Con estas dosis se registraron efectos sobre el comportamiento materno y signos clínicos como sedación pronunciada, disminución de peso y ataxia.

Nuevas reacciones adversas:

Con dosis bajas, como las que se recomiendan para el tratamiento de los espasmos musculares dolorosos, se han comunicado somnolencia, cansancio, mareos, boca seca, hipotensión, náuseas, trastornos gastrointestinales y aumento de transaminasas, generalmente de carácter leve y pasajero. Las reacciones adversas registradas con las dosis bajas son más frecuentes e intensas con las dosis más elevadas, como las que se recomiendan para el tratamiento de la espasticidad, pero casi nunca resultan lo suficientemente graves como para interrumpir el tratamiento. También se han descrito las reacciones adversas siguientes: hipotensión, bradicardia, debilidad muscular, insomnio, trastorno del sueño, alucinaciones, hepatitis.

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican

por orden decreciente de frecuencia y en cada grupo de frecuencia, se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, también se especifica la frecuencia correspondiente aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1: Reacciones adversas

Trastornos psiquiátricos	
Frecuente:	Insomnio, trastorno del sueño
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuente:	Somnolencia, mareo
Trastornos cardíacos	
Infrecuente:	Bradicardia
Trastornos vasculares	
Frecuente:	Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuente:	Trastorno gastrointestinal, boca seca
Frecuente:	Náuseas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuente:	Debilidad muscular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuente:	Fatiga (cansancio)
Exploraciones complementarias	
Frecuente:	Presión arterial disminuida, transaminasas elevadas

Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Se han notificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de Sirdalud tanto a través de notificaciones espontáneas como en forma de casos publicados en la literatura específica. Puesto que estas reacciones son notificadas de forma voluntaria por 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 enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA.

Tabla 2 . Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida).

Trastornos del sistema inmunitario:	Reacciones de hipersensibilidad como anafilaxia, angioedema y urticaria
Trastornos psiquiátricos:	Alucinaciones, estado de confusión (estado confusional)
Trastornos del sistema nervioso:	Vértigo
Trastornos vasculares:	Síncope
Trastornos oculares:	Vista borrosa
Trastornos hepato biliares:	Hepatitis, insuficiencia hepática

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	Exantema (erupción cutánea), eritema, prurito, dermatitis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	Astenia, síndrome de retirada

Síndrome de retirada

Se han descrito casos de taquicardia e hipertensión de rebote después de la retirada brusca de Sirdalud. En casos extremos, la hipertensión de rebote puede provocar un accidente cerebrovascular.

3.4.7 GAVISCON® DOBLE ACCIÓN LIQUIDO, SUSPENSIÓN ORAL CON SABOR A MENTA GAVISCON® DOBLE ACCIÓN LIQUIDO SACHET

Expediente : 20027038 / 20044923
 Radicado : 2016141469 / 2016141471
 Fecha : 07/10/2016
 Interesado : Reckitt Benckiser Colombia S.A.

Composición:

Cada 100mL contiene 5g de Alginato De Sodio + 3.25g de Carbonato de Calcio + 2.13g de Bicarbonato de Sodio

Cada Sachet contiene 3.25mg de carbonato de calcio + 500mg de alginato de sodio + 213mg de bicarbonato de sodio.

Forma Farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones: Tratamiento coadyuvante del reflujo gastroesofágico, hiperacidez gástrica, flatulencia, indigestión, dolor epigástrico o retroesternal siempre y cuando la causa subyacente sea el reflujo gastroesofágico, acidez gástrica durante el embarazo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, insuficiencia renal, desequilibrio electrolítico.

Posología: adultos embarazada y niños mayores de 12 años, 5 a 10 ml después de las comidas y al acostarse. No se recomienda su uso en niños menores de 6 años y al acostarse. No se recomienda su uso en niños menores de 6 años.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la modificación de las contraindicaciones, precauciones y advertencias, para los productos de la referencia.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Se pide incluir el texto indicando que el producto contiene sodio y calcio y por lo tanto se debe tener en cuenta algunas condiciones del consumidor.

- Se pide recomendar un intervalo de 2 horas para la administración de otros medicamentos, teniendo en cuenta que la forma de actuar del producto es netamente mecánica, mediante la formación de una balsa de alginato, y esta recomendación pretende evitar que el efecto de Gaviscon se pueda ver afectado por el impacto que puedan tener otros medicamentos en la formación y sostenibilidad de dicha balsa de alginato, cuya función es bloquear que el ácido del estómago se regrese al esófago, además de neutralizar el ácido del estómago.
- Se recomienda advertir que los preservativos que contiene el producto también pueden causar reacciones alérgicas.

Posología:

- Se recomienda indicar el uso del producto hasta 4 veces en el día para evitar sobredosificación y como consecuencia, formación de gases que produzcan distensión abdominal.
- Se recomienda el uso como medicamento de venta libre para niños mayores de 12 años y se indica que menor de esa edad, se debe consultar el médico, (actualmente está aprobado para niños entre 6 a 12 años)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

El producto contiene sodio y calcio y por lo tanto se debe tener en cuenta algunas condiciones del consumidor.

- Se pide recomendar un intervalo de 2 horas para la administración de otros medicamentos, teniendo en cuenta que la forma de actuar del producto es netamente mecánica, mediante la formación de una balsa de alginato, y esta recomendación pretende evitar que el efecto de Gaviscon se pueda ver afectado por el impacto que puedan tener otros medicamentos en la formación y sostenibilidad de dicha balsa de alginato, cuya función es bloquear que el ácido del estómago se regrese al esófago, además de neutralizar el ácido del estómago.
- Se recomienda advertir que los preservativos que contiene el producto también pueden causar reacciones alérgicas.

Adicionalmente, la Sala considera que se debe mantener el grupo etario de 6 a 12 años bajo prescripción médica, para su modificación el interesado debe sustentarlo con información clínica

**3.4.8 GEODON CAPSULAS 40 mg
GEODON CAPSULAS 80 mg**

Expediente : 19922144 / 19922147
Radicado : 2016140072 / 2016140076
Fecha : 05/10/2016
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada capsula contiene Ziprasidona Clorhidrato monohidrato equivalente a Ziprasidona 40mg

Cada capsula contiene Ziprasidona Clorhidrato monohidrato equivalente a Ziprasidona 80 mg

Forma Farmacéutica: Capsula dura

Indicaciones: Para el tratamiento de la esquizofrenia. Manía bipolar.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al principio activo o alguno de sus componentes. Pacientes con antecedentes conocidos de prolongación del intervalo QT, incluyendo el síndrome del QT prolongado congénito, infarto al miocardio reciente, insuficiencia cardíaca descompensada; arritmias cardíacas que requieran tratamiento con fármacos antiarrítmicos de las clases IA y III. Vigilar estrechamente pacientes con alto riesgo de ideación suicida o intento de suicidio.

Advertencias, lo siguiente:

Se ha documentado la aparición del síndrome Dress (reacción a medicamentos que se caracteriza por la presencia eosinofilia y síntomas sistémicos) con el uso de ziprasidona, este evento es poco común. El síndrome Dress consiste en una combinación de 3 o más de los siguientes síntomas: reacción cutánea (tales como RASH o dermatitis exfoliativa), eosinofilia, fiebre, linfadenopatía y una o más complicaciones sistémicas tales como hepatitis, nefritis, neumonía, miocarditis y pericarditis. El síndrome DRESS puede ser fatal. Se debe suspender el tratamiento con ziprasidona si se sospecha de este síndrome.

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

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al principio activo o alguno de sus componentes. Pacientes con antecedentes conocidos de prolongación del intervalo QT, incluyendo el síndrome del QT prolongado congénito, infarto al miocardio reciente, insuficiencia cardíaca descompensada; arritmias cardíacas que requieran tratamiento con fármacos antiarrítmicos de las clases IA y III. Riesgo de hipotensión ortostática. Vigilar estrechamente pacientes con alto riesgo de ideación suicida o intento de suicidio. Suspender el tratamiento si sospecha síndrome Dress (reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos) caracterizado por 3 o más de los siguientes síntomas: reacción cutánea, eosinofilia, fiebre, linfadenopatía y una o más complicaciones sistémicas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las nuevas contraindicaciones para los productos de la referencia:

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al principio activo o alguno de sus componentes. Pacientes con antecedentes conocidos de prolongación del intervalo QT, incluyendo el síndrome del QT prolongado congénito, infarto al miocardio reciente, insuficiencia cardíaca descompensada; arritmias cardíacas que requieran tratamiento con fármacos antiarrítmicos de las clases IA y III. Riesgo de hipotensión ortostática. Vigilar estrechamente pacientes con alto riesgo de ideación suicida o intento de suicidio. Suspender el tratamiento si sospecha síndrome DRESS (reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos) caracterizado por 3 o más de los siguientes síntomas: reacción cutánea, eosinofilia, fiebre, linfadenopatía y una o más complicaciones sistémicas.

Adicionalmente, dado que el interesado se ajusta al concepto emitido mediante Acta No. 06 de 2015, numeral 3.6.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora da por terminado el llamado a revisión de oficio para los productos de la referencia

3.4.9 COZAAR® XQ TABLETAS COZAAR XQ® 100 mg /5 mg

Expediente : 20029657 / 20034708
Radicado : 2016142917 / 2016142919
Fecha : 10/10/2016
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50mg de Losartan Potasico + 5mg amlodipino

Cada tableta recubierta contiene 100mg de Losartan Potasico + 5mg amlodipino

Forma Farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Está indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial. Cozaar® xq puede ser utilizado en pacientes cuya presión sanguínea no es controlada adecuadamente con cualquiera de las monoterapias.

Contraindicaciones: Cozaar® xq está contraindicado en pacientes que son hipersensibles a cualquier componente de este producto.

Cozaar® xq no debe ser administrado con aliskireno en pacientes con diabetes y/o en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa.
Embarazo y lactancia.

Precauciones: hipotensión, deterioro de la función hepática

Losartán: hipersensibilidad: angioedema, desequilibrio electrolítico / de líquidos, deterioro de la función renal.

Amlodipino: angina o infarto del miocardio aumentado.

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 contraindicaciones y advertencias.

Información para prescribir versión 092013

Nuevas contraindicaciones y advertencias:

Contraindicaciones: Cozaar® XQ está contraindicado en pacientes que son hipersensibles a cualquier componente de este producto. No debe ser administrado con

aliskireno en pacientes con diabetes o insuficiencia renal (TFG<60 mL/min). Embarazo y lactancia.

Advertencias: Se recomienda no utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARA II o Aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

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

- Modificación de contraindicaciones y advertencias.
- Información para prescribir versión 092013

Nuevas Contraindicaciones: Cozaar® XQ está contraindicado en pacientes que son hipersensibles a cualquier componente de este producto. No debe ser administrado con aliskireno en pacientes con diabetes o insuficiencia renal (TFG<60 mL/min). Embarazo y lactancia.

Nuevas Advertencias: Se recomienda no utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARA II o Aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

Adicionalmente, dado que el interesado se ajusta al concepto emitido mediante Acta No. 02 de 2015, Numeral 3.6.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora da por terminado el llamado a revisión de oficio para los productos de la referencia

3.4.10 DEPO-PROVERA® 150 mg/3mL SUSPENSIÓN PARENTERAL PROVERA® 5 mg TABLETAS PROVERA® 10 mg TABLETAS

Expediente : 42163 / 21776 / 40914
Radicado : 2016142985 / 2016142987 / 2016142988
Fecha : 10/10/2016
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada mL contiene Acetato de Medroxiprogesterona 50,00 mg

Cada Tableta contiene Medroxiprogesterona Acetato 5,00 mg

Cada Tableta contiene Acetato de Medroxiprogesterona 10,00 mg

Forma Farmacéutica: Suspensión Inyectable / Tabletas

Indicaciones:**Suspensión inyectable:**

Anovulatorio y tratamiento de endometriosis

Tabletas:

Hemorragia disfuncional y terapia de suplencia hormonal.

Contraindicaciones:**Suspensión inyectable:**

Hipersensibilidad al acetato de medroxiprogesterona, tromboembolismo, hemorragias vaginales o del tracto urinario no diagnosticadas, embarazo. Puede causar amenorreas prolongadas y sangrado intermenstrual severo.

Tabletas:

Hipersensibilidad al acetato de medroxiprogesterona, tromboembolismo. Hemorragias vaginales o del tracto urinario no diagnosticadas. Embarazo. "puede causar amenorreas prolongadas y sangrado intermenstrual severa"

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 contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Información para prescribir basada en CDS versión 21.0 de Julio 11 de 2016

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Embarazo diagnosticado o sospechado. Sangrado vaginal, gastrointestinal o urinario no diagnosticado. Disfunción hepática severa. Enfermedad tromboembólica activa previa y actual. Hipersensibilidad al medicamento o a sus componentes. Enfermedad ósea metabólica. Antecedente de enfermedad cerebrovascular. Cáncer de mama u órganos genitales conocido o sospechado.

Advertencias:

Puede causar amenorreas prolongadas y sangrado intermenstrual severo, retención de fluidos, intolerancia a la glucosa. Puede disminuir los niveles plasmáticos de esteroides, gonadotrofinas y globulina ligadora de hormonas sexuales. Suspender la administración si presenta pérdida de visión, diplopía o migraña.

Precauciones:

El AMP puede causar cierto grado de retención de fluidos, por lo tanto, se debe tener cautela al momento de tratar cualquier paciente con una condición médica pre-existente que pueda ser afectada adversamente por la retención de fluidos. Las pacientes con un historial de tratamiento de la depresión clínica deben ser evaluadas cuidadosamente mientras reciben una terapia con AMP. Algunas pacientes que reciben AMP pueden mostrar una reducción en la tolerancia a la glucosa. Las pacientes diabéticas deberán ser cuidadosamente observadas mientras reciben esta clase de terapia. Se debe informar al patólogo (laboratorio) acerca del uso de AMP cuando se envíen muestras de tejido endometrial o endocervical para su examen.

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

- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Información para prescribir basada en CDS versión 21.0 de Julio 11 de 2016**

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Nuevas Contraindicaciones:

Embarazo diagnosticado o sospechado. Sangrado vaginal, gastrointestinal o urinario no diagnosticado. Disfunción hepática severa. Enfermedad tromboembólica activa previa y actual. Hipersensibilidad al medicamento o a sus componentes. Enfermedad ósea metabólica. Antecedente de enfermedad cerebrovascular. Cáncer de mama u órganos genitales conocido o sospechado.

Nuevas Advertencias:

Puede causar amenorreas prolongadas y sangrado intermenstrual severo, retención de fluidos, intolerancia a la glucosa. Puede disminuir los niveles plasmáticos de esteroides, gonadotrofinas y globulina ligadora de hormonas sexuales. Suspender la administración si presenta pérdida de visión, diplopía o migraña.

Nuevas Precauciones:

El AMP puede causar cierto grado de retención de fluidos, por lo tanto, se debe tener cautela al momento de tratar cualquier paciente con una condición médica pre-existente que pueda ser afectada adversamente por la retención de fluidos. Las pacientes con un historial de tratamiento de la depresión clínica deben ser evaluadas cuidadosamente mientras reciben una terapia con AMP. Algunas pacientes que reciben AMP pueden mostrar una reducción en la tolerancia a la glucosa. Las pacientes diabéticas deberán ser cuidadosamente observadas mientras reciben esta clase de terapia. Se debe informar al patólogo (laboratorio) acerca del uso de AMP cuando se envíen muestras de tejido endometrial o endocervical para su examen.

3.4.11 BUSCAPINA® FEM

Expediente : 19963423
 Radicado : 2016143654
 Fecha : 11/10/2016
 Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 20mg de Hioscina N-Butil Bromuro + 400mg de Ibuprofeno

Forma Farmacéutica: Comprimido recubierto

Indicaciones: Analgésico y antiespasmódico.

Contraindicaciones:

- Último trimestre de embarazo.
- hipersensibilidad a los dos principios activos de buscapina® fem (ibuprofeno y butilbromuro de hioscina) o a cualquiera de los demás componentes del producto.
- antecedentes de reacciones de hipersensibilidad (p. Ej., broncoespasmo, asma, rinitis, angioedema o urticaria) asociadas con la toma de ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos (aines).
- úlcera gastrointestinal, o antecedentes de episodios recurrentes de ulceración, sangrado o perforación gastrointestinal (dos o más episodios independientes de ulceración o sangrado comprobados).
- antecedentes de asma bronquial, pólipos nasales, angioedema, urticaria o broncoespasmo inducido por salicilatos (p. Ej., ácido acetilsalicílico) y otros antiinflamatorios no esteroideos.
- miastenia gravis.
- megacolon.
- deterioro severo de la función hepática o renal.

- pacientes con pérdida sustancial de líquido (por vómitos, diarrea o falta de ingesta).
- insuficiencia cardíaca severa.
- adolescentes con un peso corporal inferior a 40 kg y niños menores de 12 años.
- antecedentes de perforación o sangrado gastrointestinal, en relación con un tratamiento anterior con AINEs.
- sangrado cerebrovascular o de otro tipo activo.
- alteraciones de la formación de sangre no dilucidadas.
- 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 la modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias para el producto de la referencia.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Último trimestre del embarazo, hipersensibilidad a los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), por ejemplo, Ácido acetil salicílico, o cualquier otro componente del producto. Úlcera gastrointestinal e historia de perforación gastrointestinal actual o recurrente especialmente si se relaciona con el uso de AINEs anteriormente. Sangrado activo, evento cerebrovascular reciente, miastenia gravis, megacolon. Disfunción hepática severa, renal o cardíaca.

Los pacientes con pérdida importante de líquidos, trastornos de formación de la sangre no aclarados, cirugía de revascularización coronaria.

Advertencias y precauciones:

Se recomienda usar la dosis diaria mínima eficaz durante el menor tiempo posible.

Se debe tener cuidado con las enfermedades gastrointestinales, en los pacientes tratados de forma crónica con AINEs, y en pacientes con trastornos de la coagulación. Los pacientes con lupus eritematoso sistémico, trastornos del tejido conectivo mixto, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, porfiria, propensos al glaucoma, obstrucción intestinal o urinaria y en aquellos inclinados a taquiarritmia.

Se puede presentar: reacciones cutáneas graves, síndrome de Steven Johnsons y necrólisis epidérmica tóxica, angioedema, cambios en la hematopoyesis, meningitis aséptica, elevaciones de las concentraciones séricas de los marcadores bioquímicos de la función hepática, eventos trombóticos y cambios en la visión. Suspenda la medicación y consulte a su Médico inmediatamente si cualquiera de estos síntomas aparece.

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

la modificación de las contraindicaciones, precauciones y advertencias dado que el producto de la referencia es de venta libre.

**3.4.12 STILNOX® CR 6.25 mg
STILNOX® CR 12.5 mg
STILNOX® Tabletas 10 mg**

Expediente : 19983381 / 52015 / 19983380
Radicado : 2016144426 / 2016144432 / 2016144430
Fecha : 12/10/2016
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:

1. Stilnox® CR 6.25 mg: Cada tableta de liberación prolongada contiene:
Capa 1: Zolpidem Tartrato 3,0 mg
Capa 2: Zolpidem Tartrato 3,25 mg.
Total 6,25 mg de Zolpidem Tartrato
2. Stilnox® CR 12.5 mg: Cada tableta de liberación prolongada contiene:
Capa 1: Zolpidem Tartrato 6,0 mg
Capa 2: Zolpidem Tartrato 6,5 mg.
Total 12,5 mg de Zolpidem Tartrato
3. Stilnox® Tabletas 10 mg: Cada tableta cubierta con película contiene:
Zolpidem Tartrato 10,00 mg

Forma Farmacéutica: Tableta de liberación prolongada, Tableta cubierta con película.

Indicaciones: Hipnótico

Contraindicaciones: Menores de 15 años. Embarazo, lactancia, uso simultáneo con alcohol y otros depresores, miastenia gravis. Puede disminuir la habilidad para manejar vehículos, la dosis para ancianos debe ser menor que para adultos. El tratamiento va de dos a cinco días para insomnio ocasional y de dos a tres semanas para insomnio pasajero. El insomnio crónico debe ser decidido únicamente por el especialista.

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

- Modificación de precauciones

- Información Prescriptiva Stilnox®- Zolpidem CCDS V12 LRC 11 Agosto 2.016.
Revisión Octubre 2.016

Nuevas precauciones:

La causa del insomnio debe identificarse siempre que sea posible y los factores subyacentes deben tratarse antes de prescribir un hipnótico. La no resolución del insomnio luego de un tratamiento de 7– 14 días, puede ser indicativa de la presencia de un trastorno psiquiátrico o físico primario y el paciente debe ser cuidadosamente re-evaluado a intervalos regulares.

- **Pacientes Pediátricos:**
No se han establecido la seguridad y la eficacia del zolpidem en pacientes menores de 18 años de edad. En un estudio de 8 semanas de duración en pacientes pediátricos (con edades de 6-17 años) con insomnio asociado a trastorno de déficit de atención e hiperactividad (ADHD), los trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso central comprendieron los eventos adversos que con más frecuencia surgieron en relación con el tratamiento con zolpidem frente a placebo, e incluyeron mareo (23,5% vs. 1,5%), cefalea (12,5% vs. 9,2%), y alucinaciones (7,4% vs. 0%).
- **Ancianos:**
Ver recomendaciones de dosificación
- **Trastornos psicóticos:**
No se recomiendan los hipnóticos, como Zolpidem, en el tratamiento primario de los trastornos psicóticos.
- **Amnesia:**
Los agentes hipnóticos/sedantes como Zolpidem pueden inducir amnesia anterógrada. Esta condición ocurre con mayor frecuencia varias horas después de haber ingerido el producto y, por lo tanto, para reducir el riesgo debe asegurarse que el paciente pueda tener un sueño ininterrumpido de 7-8 horas.
- **Suicidio y Depresión:**
Varios estudios epidemiológicos muestran una incrementada incidencia de suicidio e intento de suicidio en pacientes con o sin depresión, tratados con benzodiazepinas y otros hipnóticos, incluyendo zolpidem. Una relación causal no ha sido establecida.

Como otros medicamentos sedantes o hipnóticos, Zolpidem debe administrarse con precaución en pacientes que presentan síntomas de depresión. Pueden estar presente tendencias suicidas, por lo tanto, debe administrarse a estos pacientes la menor cantidad de Zolpidem que sea conveniente, para evitar la posibilidad de sobredosis intencional por parte del paciente. Durante el uso de Zolpidem, puede desenmascarse una depresión preexistente. Como el insomnio puede ser un síntoma de depresión, el paciente debe ser reevaluado si persiste el insomnio.

La información general relacionada con los efectos observados luego de la administración de agentes hipnóticos que debe tomarse en cuenta por el médico prescriptor, se describe abajo.

- Otras reacciones psiquiátricas y “paradójicas”:
Otras reacciones psiquiátricas y “paradójicas” como inquietud, exacerbación del insomnio, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ira, pesadillas, alucinaciones, comportamiento inapropiado y otros efectos adversos del comportamiento, se sabe, pueden presentarse con el uso de compuestos sedantes / hipnóticos como Zolpidem. Si esto ocurriera, el uso de Zolpidem debe ser discontinuado. Es más probable que dichas reacciones ocurran en ancianos.
- Sonambulismo y comportamientos asociados:
Caminar dormido y otros comportamientos asociados tales como “conducir dormido”, preparar y consumir alimentos, realizar llamadas telefónicas o tener relaciones sexuales, con amnesia para el evento, han sido reportados en pacientes que han tomado Zolpidem y no se encontraban totalmente despiertos. El uso de alcohol y otros depresores del SNC con Zolpidem, parece incrementar el riesgo de tales comportamientos, así como también el uso de Zolpidem a dosis que exceden la dosis máxima recomendada.

La discontinuación de Zolpidem debe ser fuertemente considerada para pacientes que reportan tales comportamientos (por ejemplo conducir dormido), debido al riesgo para el paciente y otros.

Deterioro Psicomotor:

El riesgo de deterioro psicomotor, incluye deterioro de la capacidad para conducir y es incrementado si se administra Zolpidem dentro de las 7-8 horas antes del inicio de actividades que requieran atención mental o si se administran dosis mayores a las recomendadas o, si se co-administra con otro depresor del sistema nervioso central, alcohol o con medicamentos que incrementen los niveles sanguíneos del Zolpidem.

- Tolerancia:
Cierta pérdida de eficacia de los efectos hipnóticos de los compuestos sedantes/hipnóticos como Zolpidem puede desarrollarse luego de su uso repetido durante unas pocas semanas.
- Dependencia:
El uso de compuestos sedantes/hipnóticos, como Zolpidem, puede conducir al desarrollo de dependencia física y psicológica. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento; es también mayor en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos y/o de abuso de alcohol o drogas. Estos pacientes deben someterse a una cuidadosa vigilancia cuando reciben hipnóticos.

Una vez se ha desarrollado dependencia física, la terminación abrupta del tratamiento puede acompañarse de síntomas de abstinencia. Estos pueden consistir de cefaleas o dolor muscular, ansiedad extrema y tensión, inquietud, confusión e irritabilidad. En casos severos, pueden presentarse los siguientes

síntomas: desrealización, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento y hormigueo de las extremidades, hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico, alucinaciones o convulsiones epilépticas.

- Insomnio de rebote

Tras la suspensión del tratamiento hipnótico, puede presentarse un síndrome transitorio en el que los síntomas que condujeron al tratamiento con sedantes/hipnóticos pueden recurrir en forma aumentada. Puede acompañarse de otras reacciones, incluyendo cambios de humor, ansiedad e inquietud. Es importante que el paciente esté advertido de la posibilidad de fenómenos de rebote, a fin de minimizar la ansiedad relacionada con tales síntomas, los cuales podrían presentarse al discontinuar la medicación.

En el caso de los agentes sedativos/hipnóticos de corta duración de acción, los fenómenos de abstinencia pueden manifestarse dentro del intervalo de las dosis.

- Heridas severas:

Debido a sus propiedades farmacológicas, zolpidem puede causar somnolencia y disminución en el nivel de conciencia, la cual puede llevar a caídas y por consiguiente a heridas severas.

- Pacientes con Síndrome de Prolongación de QT:

Un estudio cardíaco electrofisiológico, in vitro, mostró que en condiciones experimentales usando concentraciones muy altas y células madre pluripotenciales, zolpidem puede reducir las corrientes de potasio relacionadas hERG. La potencial consecuencia en pacientes con síndrome congénito de prolongación de QT es desconocida. Como medida de precaución, la relación riesgo/beneficio del tratamiento de zolpidem en pacientes con síndrome congénito conocido de prolongación de QT debe ser considerado cuidadosamente.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustarse al concepto emitido mediante Acta No. 14 de 2013, numeral 3.6.2.

3.4.13 ULTIBRO- BREEZHALER®

Expediente : 20064394
 Radicado : 2016144384
 Fecha : 12/10/2016
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada capsula dura contiene 110mcg de Indacaterol + 50mcg de Glicopirronio

Forma Farmacéutica: Capsulas duras

Indicaciones: Como tratamiento broncodilatador de mantenimiento que se administra una vez al día para el alivio de los síntomas y la disminución de las reagudizaciones en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Contraindicaciones: Ultibro breezhaler está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al indacaterol o al glicopirronio, que son componentes de ultibro breezhaler, o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precaucioneshipersensibilidad se han notificado reacciones de hipersensibilidad inmediatamente después de la administración de indacaterol o de glicopirronio, que son componentes de ultibro breezhaler. Si se manifiestan signos indicativos de reacciones alérgicas, especialmente angioedemas (lo cual incluye dificultad para respirar o ingerir, hinchazón de lengua, labios y rostro), urticaria o erupción cutánea, se debe retirar de inmediato ultibro breezhaler e instituir un tratamiento alternativo.

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.
- Inserto versión 2016-PSB/GLC-0809-s, 14 de Julio de 2016
- Información para prescribir versión 2016-PSB/GLC-0809-s, 14 de Julio de 2016
- Declaración sucinta versión 2016-PSB/GLC-0809-s, 14 de Julio de 2016

Nuevas reacciones adversas:

El perfil toxicológico de Ultibro Breezhaler se basa en la experiencia de uso del medicamento y de los fármacos que lo componen por separado.

Resumen del perfil toxicológico

La experiencia toxicológica con Ultibro Breezhaler comprende hasta 15 meses de exposición al medicamento administrado en la dosis terapéutica (110/50 µg).

El programa de estudios clínicos de fase III de Ultibro Breezhaler constó de 11 estudios e incluyó a más de 10 000 pacientes con diagnóstico clínico de EPOC de moderada a muy severa. Se agruparon los datos de seguridad de 4352 pacientes que participaron en 9 de tales estudios en los que Ultibro Breezhaler (110/50 µg) se administró una vez al día durante al menos 4 semanas.

Los síntomas característicos del perfil toxicológico son los típicamente anticolinérgicos y adrenérgicos β que se relacionan con los fármacos componentes de la combinación por separado. Las otras reacciones adversas más frecuentes relacionadas con el producto farmacéutico (descritas con una frecuencia de $\geq 3\%$ y con mayor asiduidad que con el placebo) fueron la cefalea, la tos y la rinofaringitis.

En la dosis recomendada, el perfil toxicológico de Ultibro Breezhaler en los pacientes con EPOC revelaba efectos sistémicos clínicamente insignificantes de estimulación adrenérgica β_2 . Las variaciones medias de la frecuencia cardíaca eran inferiores a un latido por minuto y los casos de taquicardia fueron raros y se describieron con menor frecuencia que con el placebo. No se han detectado prolongaciones importantes del QTcF en comparación con el placebo. La frecuencia de intervalos QTcF dignos de mención (es decir, > 450 ms) y de notificaciones de hipopotasemia fue similar a la del placebo.

Resumen tabulado de las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA (Tabla 1). La frecuencia de las reacciones adversas se determinó a partir de un conjunto de 3 ensayos comparativos con placebo de fase III de 6 y 12 meses de duración. Se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras (de $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); y muy raras ($< 1/10\,000$).

Ultibro Breezhaler produjo reacciones adversas similares a las de los fármacos que lo componen por separado. Como Ultibro Breezhaler contiene indacaterol y glicopirronio, cabe esperar que se produzcan reacciones adversas del mismo tipo y severidad que las que se asocian a tales componentes por separado.

Tabla 1 Gráfica de Kaplan-Meier de la incidencia acumulada (%) de las reacciones adversas en la semana 52 (población de EPOC comparativa con placebo)

Reacciones adversas	Indacaterol/ glicopirronio 110/50 µg una vez al día N = 1106 Tasa (IC del 95%)	Placebo N = 748 Tasa (IC del 95%)	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones			
Infección de las vías respiratorias altas	16,96 (14,53; 19,74)	19,64 (16,67; 23,06)	Muy frecuente
Rinofaringitis	9,03 (7,26; 11,20)	8,78 (6,77; 11,37)	Frecuente
Infección de las vías urinarias	2,86 (1,91; 4,29)	1,49 (0,80; 2,75)	Frecuente
Sinusitis	1,8 (1,11; 2,93)	1,54 (0,82; 2,88)	Frecuente
Rinitis	1,86 (1,16; 2,99)	2,98 (1,16; 2,99)	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico			
Hipersensibilidad	2,06 (1,31; 3,21)	1,90 (1,04; 3,47)	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hiperglucemia y diabetes mellitus	1,65 (0,92; 2,95)	2,42 (1,46; 4,00)	Frecuente
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	0,81 (0,37; 1,76)	0,98 (0,44; 2,21)	Infrecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Mareos	1,74 (1,05; 2,88)	0,95 (0,42; 2,14)	Frecuente
Cefalea	3,24 (2,28; 4,60)	2,66 (1,64; 4,29)	Frecuente
Parestesia	0,09 (0,01; 0,64)	(0)	Rara
Trastornos oculares			
Glaucoma*	0,19 (0,05; 0,75)	(0)	Infrecuente
Trastornos cardíacos			
Cardiopatía isquémica	0,67 (0,32; 1,41)	0,78 (0,29; 2,12)	Infrecuente
Fibrilación auricular	0,8 (0,33; 1,95)	0,24 (0,03; 1,68)	Infrecuente
Taquicardia	0,39 (0,15; 1,04)	0,7 (0,29; 1,66)	Infrecuente
Palpitaciones	0,73 (0,34; 1,56)	1,38 (0,68; 2,80)	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos	6,84 (5,38; 8,68)	5,94 (4,30; 8,17)	Frecuente
Dolor bucofaringeo, incluida la irritación de garganta	2,95 (2,05; 4,23)	2,71	Frecuente

Reacciones adversas	Indacaterol/ glicopirronio 110/50 µg una vez al día N = 1106 Tasa (IC del 95%)	Placebo N = 748 Tasa (IC del 95%)	Categoría de frecuencia
		(1,70; 4,29)	
Epistaxis	0,28 (0,09; 0,85)	0,24 (0,03; 1,68)	Infrecuente
Broncoespasmo paradójico	0,18 (0,05; 0,73)	0,51 (0,16; 1,64)	Infrecuente
Trastornos gastrointestinales			
Dispepsia	2,29 (1,49; 3,51)	2,25 (1,32; 3,81)	Frecuente
Caries dental	1,39 (0,79; 2,44)	0,97 (0,43; 2,19)	Frecuente
Sequedad bucal	0,64 (0,31; 1,34)	0,45 (0,14; 1,39)	Infrecuente
Gastroenteritis	0,28 (0,06; 1,18)	0,97 (0,43; 2,18)	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Prurito o exantema	0,56 (0,25; 1,25)	0,91 (0,37; 2,24)	Infrecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor osteomuscular	0,92 (0,47; 1,81)	1,3 (0,60; 2,78)	Infrecuente
Espasmo muscular	0,85 (0,41; 1,73)	0,44 (0,14; 1,37)	Infrecuente
Dolor en una extremidad	0,74 (0,37; 1,47)	0,14 (0,02; 0,98)	Infrecuente
Mialgia	0,57 (0,25; 1,26)	0,53 (0,17; 1,70)	Infrecuente
Trastornos renales y urinarios			
Obstrucción vesical y retención urinaria	1,03 (0,52; 2,03)	(0)	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Pirexia*	1,96 (1,26; 3,05)	1,47 (0,79; 2,72)	Frecuente
Dolor torácico	1,85 (1,13; 3,02)	1,5 (0,77; 2,92)	Frecuente
Edema periférico	0,65 (0,28; 1,48)	1,09 (0,51; 2,33)	Infrecuente
Fatiga	0,83 (0,41; 1,68)	0,54 (0,20; 1,43)	Infrecuente
De los 1106 pacientes tratados con Ultibro Breezhaler, 946 (86%) estuvieron expuestos durante al menos 26 semanas y 447 (40%) estuvieron expuestos durante al menos 52 semanas. De los 748 pacientes tratados con placebo, 588 (79%) estuvieron expuestos durante al menos 26 semanas y 339 (45%) estuvieron expuestos durante al menos 52 semanas.			
*Reacción adversa observada con Ultibro Breezhaler, pero no con los fármacos que lo componen por separado.			

Reacciones adversas en notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Durante el uso comercial de Ultibro Breezhaler se han registrado las reacciones adversas que se detallan a continuación. Dado que se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma fiable su frecuencia, de modo que ésta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 2 Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Trastornos del sistema inmunológico
Angioedema
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Disfonía

Descripción de reacciones adversas específicas

El evento adverso anticolinérgico más frecuente fue la sequedad bucal (0,64% frente al 0,45% con el placebo) que, sin embargo, se registró con menor frecuencia con Ultibro Breezhaler que con el glicopirronio en monoterapia. La mayoría de los casos de sequedad bucal estaban presuntamente relacionados con el medicamento y eran de naturaleza leve; ninguno de ellos fue severo. Se observó con frecuencia tos, por lo general leve.

Algunos eventos adversos graves, como la hipersensibilidad y la cardiopatía isquémica, se han notificado como reacciones adversas al indacaterol en monoterapia. La frecuencia notificada de hipersensibilidad y de cardiopatía isquémica con Ultibro Breezhaler fue del 2,06% (frente al 1,9% con el placebo) y del 0,67% (frente al 0,78% con el placebo), respectivamente.

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:

- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto versión 2016-PSB/GLC-0809-s, 14 de Julio de 2016
- Información para prescribir versión 2016-PSB/GLC-0809-s, 14 de Julio de 2016
- Declaración sucinta versión 2016-PSB/GLC-0809-s, 14 de Julio de 2016

Nuevas reacciones adversas:

El perfil toxicológico de Ultibro Breezhaler se basa en la experiencia de uso del medicamento y de los fármacos que lo componen por separado.

Resumen del perfil toxicológico

La experiencia toxicológica con Ultibro Breezhaler comprende hasta 15 meses de exposición al medicamento administrado en la dosis terapéutica (110/50 µg).

El programa de estudios clínicos de fase III de Ultibro Breezhaler constó de 11 estudios e incluyó a más de 10 000 pacientes con diagnóstico clínico de EPOC de

moderada a muy severa. Se agruparon los datos de seguridad de 4352 pacientes que participaron en 9 de tales estudios en los que Ultibro Breezhaler (110/50 µg) se administró una vez al día durante al menos 4 semanas.

Los síntomas característicos del perfil toxicológico son los típicamente anticolinérgicos y adrenérgicos β que se relacionan con los fármacos componentes de la combinación por separado. Las otras reacciones adversas más frecuentes relacionadas con el producto farmacéutico (descritas con una frecuencia de $\geq 3\%$ y con mayor asiduidad que con el placebo) fueron la cefalea, la tos y la rinofaringitis.

En la dosis recomendada, el perfil toxicológico de Ultibro Breezhaler en los pacientes con EPOC revelaba efectos sistémicos clínicamente insignificantes de estimulación adrenérgica β_2 . Las variaciones medias de la frecuencia cardíaca eran inferiores a un latido por minuto y los casos de taquicardia fueron raros y se describieron con menor frecuencia que con el placebo. No se han detectado prolongaciones importantes del QTcF en comparación con el placebo. La frecuencia de intervalos QTcF dignos de mención (es decir, > 450 ms) y de notificaciones de hipopotasemia fue similar a la del placebo.

Resumen tabulado de las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA (Tabla 1). La frecuencia de las reacciones adversas se determinó a partir de un conjunto de 3 ensayos comparativos con placebo de fase III de 6 y 12 meses de duración. Se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); y muy raras ($< 1/10\ 000$).

Ultibro Breezhaler produjo reacciones adversas similares a las de los fármacos que lo componen por separado. Como Ultibro Breezhaler contiene indacaterol y glicopirronio, cabe esperar que se produzcan reacciones adversas del mismo tipo y severidad que las que se asocian a tales componentes por separado.

Tabla 1 Gráfica de Kaplan-Meier de la incidencia acumulada (%) de las reacciones adversas en la semana 52 (población de EPOC comparativa con placebo)

Reacciones adversas	Indacaterol/ glicopirronio 110/50 µg una vez al día N = 1106 Tasa (IC del 95%)	Placebo N = 748 Tasa (IC del 95%)	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones			
Infección de las vías respiratorias altas	16,96 (14,53; 19,74)	19,64 (16,67; 23,06)	Muy frecuente
Rinofaringitis	9,03 (7,26; 11,20)	8,78 (6,77; 11,37)	Frecuente
Infección de las vías urinarias	2,86 (1,91; 4,29)	1,49 (0,80; 2,75)	Frecuente
Sinusitis	1,8 (1,11; 2,93)	1,54 (0,82; 2,88)	Frecuente
Rinitis	1,86 (1,16; 2,99)	2,98 (1,16; 2,99)	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico			
Hipersensibilidad	2,06 (1,31; 3,21)	1,90 (1,04; 3,47)	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hiperglucemia y diabetes mellitus	1,65 (0,92; 2,95)	2,42 (1,46; 4,00)	Frecuente
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	0,81 (0,37; 1,76)	0,98 (0,44; 2,21)	Infrecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Mareos	1,74 (1,05; 2,88)	0,95 (0,42; 2,14)	Frecuente
Cefalea	3,24 (2,28; 4,60)	2,66 (1,64; 4,29)	Frecuente
Parestesia	0,09 (0,01; 0,64)	(0)	Rara
Trastornos oculares			
Glaucoma*	0,19 (0,05; 0,75)	(0)	Infrecuente
Trastornos cardíacos			
Cardiopatía isquémica	0,67 (0,32; 1,41)	0,78 (0,29; 2,12)	Infrecuente
Fibrilación auricular	0,8 (0,33; 1,95)	0,24 (0,03; 1,68)	Infrecuente
Taquicardia	0,39 (0,15; 1,04)	0,7 (0,29; 1,66)	Infrecuente
Palpitaciones	0,73 (0,34; 1,56)	1,38 (0,68; 2,80)	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos	6,84 (5,38; 8,68)	5,94 (4,30; 8,17)	Frecuente
Dolor bucofaringeo, incluida la irritación de garganta	2,95 (2,05; 4,23)	2,71	Frecuente

Reacciones adversas	Indacaterol/ glicopirronio 110/50 µg una vez al día N = 1106 Tasa (IC del 95%)	Placebo N = 748 Tasa (IC del 95%)	Categoría de frecuencia
		(1,70; 4,29)	
Epistaxis	0,28 (0,09; 0,85)	0,24 (0,03; 1,68)	Infrecuente
Broncoespasmo paradójico	0,18 (0,05; 0,73)	0,51 (0,16; 1,64)	Infrecuente
Trastornos gastrointestinales			
Dispepsia	2,29 (1,49; 3,51)	2,25 (1,32; 3,81)	Frecuente
Caries dental	1,39 (0,79; 2,44)	0,97 (0,43; 2,19)	Frecuente
Sequedad bucal	0,64 (0,31; 1,34)	0,45 (0,14; 1,39)	Infrecuente
Gastroenteritis	0,28 (0,06; 1,18)	0,97 (0,43; 2,18)	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Prurito o exantema	0,56 (0,25; 1,25)	0,91 (0,37; 2,24)	Infrecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor osteomuscular	0,92 (0,47; 1,81)	1,3 (0,60; 2,78)	Infrecuente
Espasmo muscular	0,85 (0,41; 1,73)	0,44 (0,14; 1,37)	Infrecuente
Dolor en una extremidad	0,74 (0,37; 1,47)	0,14 (0,02; 0,98)	Infrecuente
Mialgia	0,57 (0,25; 1,26)	0,53 (0,17; 1,70)	Infrecuente
Trastornos renales y urinarios			
Obstrucción vesical y retención urinaria	1,03 (0,52; 2,03)	(0)	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Pirexia*	1,96 (1,26; 3,05)	1,47 (0,79; 2,72)	Frecuente
Dolor torácico	1,85 (1,13; 3,02)	1,5 (0,77; 2,92)	Frecuente
Edema periférico	0,65 (0,28; 1,48)	1,09 (0,51; 2,33)	Infrecuente
Fatiga	0,83 (0,41; 1,68)	0,54 (0,20; 1,43)	Infrecuente
De los 1106 pacientes tratados con Ultibro Breezhaler, 946 (86%) estuvieron expuestos durante al menos 26 semanas y 447 (40%) estuvieron expuestos durante al menos 52 semanas. De los 748 pacientes tratados con placebo, 588 (79%) estuvieron expuestos durante al menos 26 semanas y 339 (45%) estuvieron expuestos durante al menos 52 semanas.			
*Reacción adversa observada con Ultibro Breezhaler, pero no con los fármacos que lo componen por separado.			

Reacciones adversas en notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Durante el uso comercial de Ultibro Breezhaler se han registrado las reacciones adversas que se detallan a continuación. Dado que se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma fiable su frecuencia, de modo que ésta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 2 Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Trastornos del sistema inmunológico
Angioedema
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Disfonía

Descripción de reacciones adversas específicas

El evento adverso anticolinérgico más frecuente fue la sequedad bucal (0,64% frente al 0,45% con el placebo) que, sin embargo, se registró con menor frecuencia con Ultibro Breezhaler que con el glicopirronio en monoterapia. La mayoría de los casos de sequedad bucal estaban presuntamente relacionados con el medicamento y eran de naturaleza leve; ninguno de ellos fue severo. Se observó con frecuencia tos, por lo general leve.

Algunos eventos adversos graves, como la hipersensibilidad y la cardiopatía isquémica, se han notificado como reacciones adversas al indacaterol en monoterapia. La frecuencia notificada de hipersensibilidad y de cardiopatía isquémica con Ultibro Breezhaler fue del 2,06% (frente al 1,9% con el placebo) y del 0,67% (frente al 0,78% con el placebo), respectivamente.

3.4.14 MERCILON® TABLETAS

Expediente : 55959
 Radicado : 2016144793
 Fecha : 13/10/2016
 Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 0.150mg de Desogestrel + 0.020mg de Etinilestradiol

Forma Farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Anovulatorio

Contraindicaciones: Presencia o antecedentes de trombosis venosa (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar). Presencia o antecedentes de trombosis arterial (infarto del miocardio, accidente cerebrovascular) o condiciones prodrómicas (por ej., ataque isquémico transitorio, angina de pecho). Predisposición conocida por trombosis venosa o arterial. Historia de migraña con síntomas neurológicos focales. Cirugía mayor con

inmovilización prolongada diabetes mellitus con compromiso vascular. Síndrome de dubin johnson. La presencia de uno o múltiples factores de riesgo severos para trombosis venosa o arterial también puede constituir una contraindicación. Pancreatitis o historia de la misma, si se asocia con hipertrigliceridemia severa. Presencia o historia de enfermedad hepática severa mientras que los valores de las pruebas de función hepática no hayan vuelto a la normalidad. Presencia o historia de tumores hepáticos (benignos o malignos). Condiciones malignas sospechadas o conocidas influenciadas por esteroides sexuales sangrado vaginal sin diagnóstico. Embarazo conocido o sospecha de embarazo. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de mercilon.

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 y advertencias.
- Información para prescribir versión 08-2016

Nuevas contraindicaciones y advertencias:

Contraindicaciones

Los anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) no deben ser utilizados en presencia de ninguna de las condiciones enumeradas abajo. Si alguna de estas condiciones aparece por primera vez durante el uso de AHC, el producto debe ser suspendido en forma inmediata.

- Presencia o antecedentes de trombosis venosa (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar).
- Presencia o antecedentes de trombosis arterial (infarto del miocardio, accidente cerebrovascular) o condiciones prodrómicas (por ej., ataque isquémico transitorio, angina de pecho).
- Predisposición conocida por trombosis venosa o arterial, tal como resistencia a la Proteína C Activada (APC), deficiencia de Antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, hiperhomocisteinemia, y anticuerpos antifosfolípidos.
- Historia de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Cirugía mayor con inmovilización prolongada
- Diabetes mellitus con compromiso vascular.
- Síndrome de Dubin Johnson.
- La presencia de uno o múltiples factores de riesgo severos para trombosis venosa o arterial también puede constituir una contraindicación
- Pancreatitis o historia de la misma, si se asocia con hipertrigliceridemia severa.
- Presencia o historia de enfermedad hepática severa mientras que los valores de las pruebas de función hepática no hayan vuelto a la normalidad.
- Presencia o historia de tumores hepáticos (benignos o malignos).

- Condiciones malignas sospechadas o conocidas influenciadas por esteroides sexuales (p. ej., de los órganos genitales o de los senos).
- Sangrado vaginal sin diagnóstico.
- Embarazo conocido o sospecha de embarazo.
- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de Mercilon®.
- Mercilon® está contraindicado para uso con el régimen de combinación de medicamentos contra virus de la hepatitis C (VCU) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir

Advertencias

Si cualquiera de las condiciones/factores de riesgo mencionadas abajo se encuentra presente, los beneficios de los Anticonceptivos hormonales combinados (AHC) deben ser sopesados contra los posibles riesgos en forma individual para cada mujer antes de que decida iniciar su uso. En caso de empeoramiento, exacerbación o aparición reciente de cualquiera de estas condiciones o factores de riesgo, la mujer debe comunicarse con su médico. El médico debe entonces decidir si se debe suspender el uso de AHCs.

A través de esta sección el término general anticonceptivo hormonal combinado (AHC) es utilizado cuando existen datos para anticonceptivos orales y no orales. El término anticonceptivo oral combinado (AOC) es utilizado cuando solo existen datos para anticonceptivos orales.

Problemas Circulatorios.

- Los estudios epidemiológicos han mostrado una asociación entre el uso de AHC y un aumento del riesgo de enfermedades trombóticas y tromboembólicas arteriales y venosas como el infarto del miocardio, ACVs, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Estos eventos ocurren raramente.
- El uso de cualquier AHC se asocia con un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso que se manifiesta como trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar. El riesgo es más alto durante el primer año en que una mujer utiliza por primera vez un AHC. El riesgo también se incrementa después de inicialmente empezar un AHC o reiniciar el mismo u otro AHC después de un receso de su uso de 4 semanas o más.
- Algunos estudios epidemiológicos han sugerido que las mujeres que utilizan dosis bajas de AOCs con progestágenos de tercera generación, incluyendo Desogestrel, tienen un riesgo aumentado de tromboembolismo venoso en comparación con las que utilizan dosis bajas de AOCs con el progestágeno levonorgestrel. Estos estudios indican un aumento del riesgo a aproximadamente 2 veces, lo que correspondería a un número adicional de 1-2 casos de tromboembolismo venoso por cada 10 000 mujeres año de uso. Sin embargo, los datos de otros estudios no han demostrado este aumento del riesgo al doble.

- En general, la incidencia de tromboembolismo venoso en usuarias de AHCs con dosis bajas de estrógenos ($< 0,05$ mg de Etinilestradiol) se estima de 3 a 12 casos por 10 000 mujeres año comparada con 1 a 5 casos por 10 000 mujeres año en las no usuarias de AHCs. La incidencia de tromboembolismo venoso que ocurre durante el uso de AHCs es menor que la incidencia asociada con el embarazo (p.ej, 5 a 20 casos por 10 000 mujeres año). El TEV es fatal en 1-2% de los casos.
- La figura a continuación muestra el riesgo de desarrollar un TEV para mujeres que no están embarazadas y no usan AHCs, para mujeres que usan AHCs, para mujeres embarazadas y para mujeres en período postparto. Para establecer el riesgo de desarrollar un TEV en perspectiva: Si 10.000 mujeres que no están embarazadas y no usan AHCs son monitoreadas durante un año, entre 1 y 5 de estas mujeres desarrollarán TEV.
- Probabilidad de Desarrollar un TEV
- De forma extremadamente rara, la ocurrencia de trombosis ha sido reportada en otros vasos sanguíneos, p.ej, venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinales, en usuarias de AHCs.
- Los síntomas de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales o de un accidente cerebrovascular pueden incluir: dolor unilateral en una pierna y/o edema; dolor severo súbito en el pecho, así se irradie o no al brazo izquierdo; dificultad respiratoria súbita; inicio súbito de tos; cualquier dolor de cabeza inusual prolongado, severo; pérdida súbita parcial o completa de la visión; diplopía; diastria o afasia; vértigo; colapso con o sin convulsión focal; debilidad o adormecimiento súbito marcado que afecte un lado o una parte del cuerpo; alteraciones motoras; abdomen 'agudo'.
- El riesgo de tromboembolismo venoso aumenta con:
 - * El aumento de la edad;
 - * Una historia familiar positiva (por ej., cualquier episodio de tromboembolismo venoso en un hermano o padre a una edad relativamente temprana). Si se sospecha una predisposición hereditaria, la mujer debe ser remitida a un especialista para recibir recomendaciones antes de decidirse a usar cualquier anticonceptivo hormonal;
 - * La obesidad (índice de masa corporal superior a 30 Kg/m^2);
 - * La inmovilización prolongada, cirugías mayores, cualquier cirugía de las piernas, o trauma mayor. En estos casos es recomendable suspender el uso de AOCs (en caso de cirugía electiva por lo menos cuatro semanas antes) y no reanudarlos hasta dos semanas después de reanudar la movilización. Ver también la sección 4.3. Contraindicaciones.

- * Y también posiblemente con tromboflebitis superficial y venas varicosas. No existe consenso acerca del posible rol de las venas várices y de la tromboflebitis superficial en el tromboembolismo venoso.
- * El riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales incrementa con:
- * El aumento de la edad;
- * El consumo de cigarrillo (el riesgo aumenta más con el consumo pesado de cigarrillo y el aumento de la edad, especialmente en mujeres mayores de 35 años);
- * La dislipoproteinemia;
- * La obesidad (índice de masa corporal superior a 30 Kg/m²);
- * La hipertensión;
- * La migraña;
- * La enfermedad valvular cardíaca;
- * La fibrilación auricular;
- * Una historia familiar positiva (por ej, cualquier episodio de trombosis arterial en un hermano o padre a una edad relativamente temprana). Si se sospecha una predisposición hereditaria, la mujer debe ser remitida a un especialista para recibir recomendaciones antes de decidirse a usar cualquier anticonceptivo hormonal;
- El riesgo elevado de tromboembolismo en el puerperio debe ser tenido en cuenta. (Para información sobre “Embarazo y Lactancia” ver la Sección 4.6).
- Otras condiciones médicas que se han asociado con eventos circulatorios adversos incluyen la diabetes mellitus, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome hemolítico urémico, la enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa) y la anemia de células falciformes.
- Un aumento en la frecuencia o la severidad de la migraña durante el uso de AOCs (que puede ser pródromo de un evento cerebrovascular) puede ser motivo para suspender inmediatamente los AOCs.
- Los factores bioquímicos que pueden ser indicativos de predisposición hereditaria o adquirida para una trombosis venosa o arterial incluyen resistencia a la Proteína C Activada (APC), hiperhomocisteinemia, deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).
- Cuando se estén considerando los riesgos/beneficios, el médico debe tener en cuenta que el tratamiento adecuado de una enfermedad puede reducir el riesgo asociado de trombosis.

Tumores

- El factor de riesgo más importante para el cáncer cervical es la infección persistente por el virus del papiloma humano. Algunos estudios epidemiológicos han indicado que el uso a largo plazo de AOCs contribuye a este riesgo aumentado, pero continúa la controversia acerca del grado en el cual este hallazgo es atribuible a factores de

confusión, por ej., tamizaje cervical y conducta sexual incluyendo el uso de métodos anticonceptivos de barrera, o una asociación causal.

- Un meta-análisis de 54 estudios epidemiológicos reportó que existe una ligera elevación del riesgo relativo ($RR = 1.24$) de tener cáncer de seno diagnosticado en mujeres que se encuentran actualmente utilizando AOCs. El riesgo adicional desaparece gradualmente durante el transcurso de 10 años después de suspender el uso de los AOCs. Ya que el cáncer de seno es raro en mujeres por debajo de los 40 años, el número en exceso de diagnósticos de cáncer en usuarias actuales y recientes de AOCs es pequeño en relación con el riesgo total de cáncer de seno. Estos estudios no proporcionan evidencia de causalidad. El patrón observado de aumento de riesgo puede deberse a un diagnóstico más temprano del cáncer de seno en usuarias de AOCs, a los efectos biológicos de los AOCs o a una combinación de ambos. Los cánceres de seno diagnosticados en usuarias permanentes de AOCs tienden a ser menos avanzados desde el punto de vista clínico que los cánceres diagnosticados en las mujeres que nunca los han usado.
- En casos raros, tumores hepáticos benignos y aún más raros, tumores hepáticos malignos han sido reportados en usuarias de AOCs. En casos aislados, estos tumores han llevado a hemorragias intra-abdominales potencialmente letales. Un tumor hepático debe ser tenido en cuenta entre los diagnósticos diferenciales cuando se presenta dolor abdominal superior severo, aumento del tamaño del hígado o algún signo de hemorragia intra-abdominal en mujeres que toman AOCs.

Hepatitis C

Durante los ensayos clínicos con el régimen de combinación de medicamentos contra hepatitis C (VHC) ombitasvir / paritaprevir / ritonavir con y sin dasabuvir, las elevaciones de ALT superiores a 5 veces el límite superior normal (LSN) fueron significativamente más frecuentes en las mujeres que utilizan medicamentos que contienen etinilestradiol tales como los anticonceptivos hormonales combinados. Mercilon® debe suspenderse antes de iniciar el tratamiento con el régimen de combinación de fármacos ombitasvir / paritaprevir / ritonavir con o sin dasabuvir. Mercilon® puede reiniciarse aproximadamente 2 semanas después de la finalización del tratamiento con el régimen de combinación de medicamentos.

Otras condiciones

- Las mujeres con hipertrigliceridemia, o historia familiar, pueden tener un mayor riesgo de pancreatitis cuando utilizan AOCs.
- Aunque se han reportado pequeños aumentos de la presión arterial en muchas mujeres que toman AOCs, las elevaciones clínicamente relevantes son raras. No se ha establecido una relación clara entre el uso de AOCs y la hipertensión clínica. Sin embargo, si se presenta una Hipertensión sostenida clínicamente significativa durante el uso de un AOC es prudente que el médico suspenda el AOC y trate la hipertensión. Cuando se considere apropiado, el uso de AOCs puede ser reiniciado si se logran valores normales de presión arterial con la terapia antihipertensiva.

- Se ha reportado la ocurrencia o el empeoramiento de las siguientes condiciones tanto con el embarazo como con el uso de AOCs, pero la evidencia de una asociación con el uso de AOCs no es conclusiva: Ictericia y/o prurito relacionados con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes gestacional; sordera relacionada a otosclerosis; angioedema (hereditario).
- Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden requerir la interrupción del uso de AOCs hasta que los marcadores de la función hepática vuelvan a la normalidad. La recurrencia de la ictericia por colestasis que apareció inicialmente durante el embarazo o el uso previo de esteroides sexuales requieren interrumpir los AOCs.
- Aunque los AOCs pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia de la necesidad de alterar el régimen terapéutico en las usuarias diabéticas utilizando AOCs de dosis baja (que contengan <0.05mg de etinilestradiol). Sin embargo, las mujeres diabéticas deben ser observadas cuidadosamente mientras utilicen AOCs.
- La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa se han asociado al uso de AOCs.
- Ocasionalmente se puede presentar cloasma, especialmente en mujeres con historia de cloasma del embarazo. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras utilicen AOCs.
- Mercilon® contiene < 80 mg de lactosa por tableta. Los pacientes con problemas raros hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa quienes se encuentran en una dieta libre de lactosa deben tomar esta cantidad en consideración.

Cuando se asesore sobre la elección del (los) método(s) anticonceptivo(s), toda la información anterior debe ser tenida en cuenta.

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:

- **Modificación de contraindicaciones y advertencias.**
- **Información para prescribir versión 08-2016**

Nuevas Contraindicaciones:

Los anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) no deben ser utilizados en presencia de ninguna de las condiciones enumeradas abajo. Si alguna de estas condiciones aparece por primera vez durante el uso de AHC, el producto debe ser suspendido en forma inmediata.

- **Presencia o antecedentes de trombosis venosa (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar).**

- Presencia o antecedentes de trombosis arterial (infarto del miocardio, accidente cerebrovascular) o condiciones prodrómicas (por ej., ataque isquémico transitorio, angina de pecho).
- Predisposición conocida por trombosis venosa o arterial, tal como resistencia a la Proteína C Activada (APC), deficiencia de Antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, hiperhomocisteinemia, y anticuerpos antifosfolípidos.
- Historia de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Cirugía mayor con inmovilización prolongada
- Diabetes mellitus con compromiso vascular.
- Síndrome de Dubin Johnson.
- La presencia de uno o múltiples factores de riesgo severos para trombosis venosa o arterial también puede constituir una contraindicación
- Pancreatitis o historia de la misma, si se asocia con hipertrigliceridemia severa.
- Presencia o historia de enfermedad hepática severa mientras que los valores de las pruebas de función hepática no hayan vuelto a la normalidad.
- Presencia o historia de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Condiciones malignas sospechadas o conocidas influenciadas por esteroides sexuales (p. ej., de los órganos genitales o de los senos).
- Sangrado vaginal sin diagnóstico.
- Embarazo conocido o sospecha de embarazo.
- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de Mercilon®.
- Mercilon® está contraindicado para uso con el régimen de combinación de medicamentos contra virus de la hepatitis C (VCU) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir

Nuevas Advertencias:

Si cualquiera de las condiciones/factores de riesgo mencionadas abajo se encuentra presente, los beneficios de los Anticonceptivos hormonales combinados (AHC) deben ser sopesados contra los posibles riesgos en forma individual para cada mujer antes de que decida iniciar su uso. En caso de empeoramiento, exacerbación o aparición reciente de cualquiera de estas condiciones o factores de riesgo, la mujer debe comunicarse con su médico. El médico debe entonces decidir si se debe suspender el uso de AHCs.

A través de esta sección el término general anticonceptivo hormonal combinado (AHC) es utilizado cuando existen datos para anticonceptivos orales y no orales. El término anticonceptivo oral combinado (AOC) es utilizado cuando solo existen datos para anticonceptivos orales.

Problemas Circulatorios.

- Los estudios epidemiológicos han mostrado una asociación entre el uso de AHC y un aumento del riesgo de enfermedades tromboticas y tromboembolicas arteriales y venosas como el infarto del miocardio, ACVs, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Estos eventos ocurren raramente.
- El uso de cualquier AHC se asocia con un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso que se manifiesta como trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar. El riesgo es más alto durante el primer año en que una mujer utiliza por primera vez un AHC. El riesgo también se incrementa después de inicialmente empezar un AHC o reiniciar el mismo u otro AHC después de un receso de su uso de 4 semanas o más.
- Algunos estudios epidemiológicos han sugerido que las mujeres que utilizan dosis bajas de AOCs con progestágenos de tercera generación, incluyendo Desogestrel, tienen un riesgo aumentado de tromboembolismo venoso en comparación con las que utilizan dosis bajas de AOCs con el progestágeno levonorgestrel. Estos estudios indican un aumento del riesgo a aproximadamente 2 veces, lo que correspondería a un número adicional de 1-2 casos de tromboembolismo venoso por cada 10 000 mujeres año de uso. Sin embargo, los datos de otros estudios no han demostrado este aumento del riesgo al doble.
- En general, la incidencia de tromboembolismo venoso en usuarias de AHCs con dosis bajas de estrógenos ($< 0,05$ mg de Etinilestradiol) se estima de 3 a 12 casos por 10 000 mujeres año comparada con 1 a 5 casos por 10 000 mujeres año en las no usuarias de AHCs. La incidencia de tromboembolismo venoso que ocurre durante el uso de AHCs es menor que la incidencia asociada con el embarazo (p.ej, 5 a 20 casos por 10 000 mujeres año). El TEV es fatal en 1-2% de los casos.
- La figura a continuación muestra el riesgo de desarrollar un TEV para mujeres que no están embarazadas y no usan AHCs, para mujeres que usan AHCs, para mujeres embarazadas y para mujeres en período postparto. Para establecer el riesgo de desarrollar un TEV en perspectiva: Si 10.000 mujeres que no están embarazadas y no usan AHCs son monitoreadas durante un año, entre 1 y 5 de estas mujeres desarrollarán TEV.
- Probabilidad de Desarrollar un TEV
- De forma extremadamente rara, la ocurrencia de trombosis ha sido reportada en otros vasos sanguíneos, p.ej, venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinales, en usuarias de AHCs.

- Los síntomas de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales o de un accidente cerebrovascular pueden incluir: dolor unilateral en una pierna y/o edema; dolor severo súbito en el pecho, así se irradie o no al brazo izquierdo; dificultad respiratoria súbita; inicio súbito de tos; cualquier dolor de cabeza inusual prolongado, severo; pérdida súbita parcial o completa de la visión; diplopía; diastria o afasia; vértigo; colapso con o sin convulsión focal; debilidad o adormecimiento súbito marcado que afecte un lado o una parte del cuerpo; alteraciones motoras; abdomen ‘agudo’.
- El riesgo de tromboembolismo venoso aumenta con:
 - * El aumento de la edad;
 - * Una historia familiar positiva (por ej., cualquier episodio de tromboembolismo venoso en un hermano o padre a una edad relativamente temprana). Si se sospecha una predisposición hereditaria, la mujer debe ser remitida a un especialista para recibir recomendaciones antes de decidirse a usar cualquier anticonceptivo hormonal;
 - * La obesidad (índice de masa corporal superior a 30 Kg/m²);
 - * La inmovilización prolongada, cirugías mayores, cualquier cirugía de las piernas, o trauma mayor. En estos casos es recomendable suspender el uso de AOCs (en caso de cirugía electiva por lo menos cuatro semanas antes) y no reanudarlos hasta dos semanas después de reanudar la movilización. Ver también la sección 4.3. Contraindicaciones.
 - * Y también posiblemente con tromboflebitis superficial y venas varicosas. No existe consenso acerca del posible rol de las venas várices y de la tromboflebitis superficial en el tromboembolismo venoso.
 - * El riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales incrementa con:
 - * El aumento de la edad;
 - * El consumo de cigarrillo (el riesgo aumenta más con el consumo pesado de cigarrillo y el aumento de la edad, especialmente en mujeres mayores de 35 años);
 - * La dislipoproteinemia;
 - * La obesidad (índice de masa corporal superior a 30 Kg/m²);
 - * La hipertensión;
 - * La migraña;
 - * La enfermedad valvular cardíaca;
 - * La fibrilación auricular;
 - * Una historia familiar positiva (por ej., cualquier episodio de trombosis arterial en un hermano o padre a una edad relativamente temprana). Si se sospecha una predisposición hereditaria, la mujer debe ser remitida a un especialista para recibir recomendaciones antes de decidirse a usar cualquier anticonceptivo hormonal;
- El riesgo elevado de tromboembolismo en el puerperio debe ser tenido en cuenta. (Para información sobre “Embarazo y Lactancia” ver la Sección 4.6).

- Otras condiciones médicas que se han asociado con eventos circulatorios adversos incluyen la diabetes mellitus, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome hemolítico urémico, la enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa) y la anemia de células falciformes.
- Un aumento en la frecuencia o la severidad de la migraña durante el uso de AOCs (que puede ser pródromo de un evento cerebrovascular) puede ser motivo para suspender inmediatamente los AOCs.
- Los factores bioquímicos que pueden ser indicativos de predisposición hereditaria o adquirida para una trombosis venosa o arterial incluyen resistencia a la Proteína C Activada (APC), hiperhomocisteinemia, deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).
- Cuando se estén considerando los riesgos/beneficios, el médico debe tener en cuenta que el tratamiento adecuado de una enfermedad puede reducir el riesgo asociado de trombosis.

Tumores

- El factor de riesgo más importante para el cáncer cervical es la infección persistente por el virus del papiloma humano. Algunos estudios epidemiológicos han indicado que el uso a largo plazo de AOCs contribuye a este riesgo aumentado, pero continúa la controversia acerca del grado en el cual este hallazgo es atribuible a factores de confusión, por ej., tamizaje cervical y conducta sexual incluyendo el uso de métodos anticonceptivos de barrera, o una asociación causal.
- Un meta-análisis de 54 estudios epidemiológicos reportó que existe una ligera elevación del riesgo relativo ($RR = 1.24$) de tener cáncer de seno diagnosticado en mujeres que se encuentran actualmente utilizando AOCs. El riesgo adicional desaparece gradualmente durante el transcurso de 10 años después de suspender el uso de los AOCs. Ya que el cáncer de seno es raro en mujeres por debajo de los 40 años, el número en exceso de diagnósticos de cáncer en usuarias actuales y recientes de AOCs es pequeño en relación con el riesgo total de cáncer de seno. Estos estudios no proporcionan evidencia de causalidad. El patrón observado de aumento de riesgo puede deberse a un diagnóstico más temprano del cáncer de seno en usuarias de AOCs, a los efectos biológicos de los AOCs o a una combinación de ambos. Los cánceres de seno diagnosticados en usuarias permanentes de AOCs tienden a ser menos avanzados desde el punto de vista clínico que los cánceres diagnosticados en las mujeres que nunca los han usado.
- En casos raros, tumores hepáticos benignos y aún más raros, tumores hepáticos malignos han sido reportados en usuarias de AOCs. En casos aislados, estos tumores han llevado a hemorragias intra-abdominales potencialmente letales. Un tumor hepático debe ser tenido en cuenta entre los

diagnósticos diferenciales cuando se presenta dolor abdominal superior severo, aumento del tamaño del hígado o algún signo de hemorragia intra-abdominal en mujeres que toman AOCs.

Hepatitis C

Durante los ensayos clínicos con el régimen de combinación de medicamentos contra hepatitis C (VHC) ombitasvir / paritaprevir / ritonavir con y sin dasabuvir, las elevaciones de ALT superiores a 5 veces el límite superior normal (LSN) fueron significativamente más frecuentes en las mujeres que utilizan medicamentos que contienen etinilestradiol tales como los anticonceptivos hormonales combinados. Mercilon® debe suspenderse antes de iniciar el tratamiento con el régimen de combinación de fármacos ombitasvir / paritaprevir / ritonavir con o sin dasabuvir. Mercilon® puede reiniciarse aproximadamente 2 semanas después de la finalización del tratamiento con el régimen de combinación de medicamentos.

Otras condiciones

- Las mujeres con hipertrigliceridemia, o historia familiar, pueden tener un mayor riesgo de pancreatitis cuando utilizan AOCs.
- Aunque se han reportado pequeños aumentos de la presión arterial en muchas mujeres que toman AOCs, las elevaciones clínicamente relevantes son raras. No se ha establecido una relación clara entre el uso de AOCs y la hipertensión clínica. Sin embargo, si se presenta una Hipertensión sostenida clínicamente significativa durante el uso de un AOC es prudente que el médico suspenda el AOC y trate la hipertensión. Cuando se considere apropiado, el uso de AOCs puede ser reiniciado si se logran valores normales de presión arterial con la terapia antihipertensiva.
- Se ha reportado la ocurrencia o el empeoramiento de las siguientes condiciones tanto con el embarazo como con el uso de AOCs, pero la evidencia de una asociación con el uso de AOCs no es conclusiva: Ictericia y/o prurito relacionados con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes gestacional; sordera relacionada a otosclerosis; angioedema (hereditario).
- Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden requerir la interrupción del uso de AOCs hasta que los marcadores de la función hepática vuelvan a la normalidad. La recurrencia de la ictericia por colestasis que apareció inicialmente durante el embarazo o el uso previo de esteroides sexuales requieren interrumpir los AOCs.
- Aunque los AOCs pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia de la necesidad de alterar el régimen terapéutico en las usuarias diabéticas utilizando AOCs de dosis baja (que contengan <0.05mg de etinilestradiol). Sin embargo, las

mujeres diabéticas deben ser observadas cuidadosamente mientras utilicen AOCs.

- La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa se han asociado al uso de AOCs.
- Ocasionalmente se puede presentar cloasma, especialmente en mujeres con historia de cloasma del embarazo. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras utilicen AOCs.
- Mercilon® contiene < 80 mg de lactosa por tableta. Los pacientes con problemas raros hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa quienes se encuentran en una dieta libre de lactosa deben tomar esta cantidad en consideración.

Cuando se asesore sobre la elección del (los) método(s) anticonceptivo(s), toda la información anterior debe ser tenida en cuenta.

3.4.15 SOOLANTRA® 10 mg/g CREMA

Expediente : 20082013
 Radicado : 2016144897
 Fecha : 13/10/2016
 Interesado : Galderma de Colombia S.A

Composición: Cada 100g de crema contiene 1g de Ivermectina.

Forma Farmacéutica: Crema

Indicaciones: Soolantra está indicada para el tratamiento cutáneo de lesiones inflamatorias de rosácea (papulopustulosa) en pacientes adultos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes. Precauciones y advertencias: no se recomienda el uso de soolantra durante el embarazo, ni lactancia. Soolantra no ha sido estudiada en pacientes con deficiencia renal o hepática.

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 adversos.
- Inserto versión P26775-1
- Información para prescribir versión P26775-1

Nuevos efectos adversos:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas más comúnmente son sensación de ardor en la piel, irritación de la piel, prurito y piel seca, produciéndose todas en el 1% o menos de los sujetos tratados con el medicamento en ensayos clínicos.

Son generalmente de intensidad leve a moderada, y habitualmente disminuyen cuando se continúa con el tratamiento.

No se observaron diferencias significativas en el perfil de seguridad con pacientes entre 18 y 65 años y los mayores de 65 años de edad.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas están clasificadas por órganos del sistema y por frecuencia de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/10$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/1.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/1.000$), de frecuencia no conocida (no pueden calcularse a partir de los datos disponibles) y fueron notificadas con el uso de Soolantra en estudios clínicos (ver tabla 1)

Tabla 1: Reacciones adversas

<u>Clase de órgano o sistema</u>	<u>Frecuencia</u>	<u>Reacciones adversas</u>
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos	Frecuentes	Sensación de ardor en la piel
	Poco frecuentes	Irritación de la piel, prurito, piel seca
	Unknown*	erythema

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:

- Modificación de efectos adversos.
- Inserto versión P26775-1
- Información para prescribir versión P26775-1

Nuevos efectos adversos:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas más comúnmente son sensación de ardor en la piel, irritación de la piel, prurito y piel seca, produciéndose todas en el 1% o menos de los sujetos tratados con el medicamento en ensayos clínicos.

Son generalmente de intensidad leve a moderada, y habitualmente disminuyen cuando se continúa con el tratamiento.

No se observaron diferencias significativas en el perfil de seguridad con pacientes entre 18 y 65 años y los mayores de 65 años de edad.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas están clasificadas por órganos del sistema y por frecuencia de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/10$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/1.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/1.000$), de frecuencia no conocida (no pueden calcularse a partir de los datos disponibles) y fueron notificadas con el uso de Soolantra en estudios clínicos (ver tabla 1)

Tabla 1: Reacciones adversas

Clase de órgano o sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos	Frecuentes	Sensación de ardor en la piel
	Poco frecuentes	Irritación de la piel, prurito, piel seca
	Unknown*	erythema

3.4.16 MARVELON® TABLETAS

Expediente : 204090
 Radicado : 2016144772
 Fecha : 13/10/2016
 Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 0.150mg de Desogestrel + 0.030mg de Etinilestradiol

Forma farmacéutica. Tableta

Indicaciones: Anticonceptivo ORAL

Contraindicaciones: Antecedentes de tromboflebitis de las venas profundas y trastornos tromboembólicos, arteriopatía de las coronarias o enfermedad cerebrovascular, carcinoma mamario conocido o sospechado, perturbaciones de la función hepática, antecedentes de ictericia ideopática del embarazo, síndrome de dubin johson, trastornos del metabolismo de las grasas, antecedentes de herpes del embarazo, diabetes otosclerosis con empeoramiento durante el embarazo,

- Presencia o antecedentes de trombosis venosa (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar).
- Presencia o antecedentes de trombosis arterial (infarto del miocardio, accidente cerebrovascular) o condiciones prodromicas (por ej., ataque isquémico transitorio, angina de pecho).
- Predisposición conocida por trombosis venosa o arterial.
- Historia de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Diabetes mellitus con compromiso vascular.
- Cirugía mayor con inmovilización prolongada.
- Síndrome de dubin johnson.
- La presencia de uno o múltiples factores de riesgo severos para trombosis venosa o arterial también puede constituir una contraindicación.
- Pancreatitis o historia de la misma, si se asocia con hipertrigliceridemia severa.
- Presencia o historia de enfermedad hepática severa mientras que los valores de las pruebas de función hepática no hayan vuelto a la normalidad.
- Presencia o historia de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Condiciones malignas sospechadas o conocidas influenciadas por esteroides sexuales
- Sangrado vaginal sin diagnóstico.
- Embarazo conocido o sospecha de embarazo.
- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de marvelon.

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 y advertencias.
- Información para prescribir versión 08-2016

Nuevas contraindicaciones y advertencias:

Contraindicaciones

No deberán utilizarse los anticonceptivos hormonales combinados (AHC) 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 historia de trombosis arterial (infarto miocárdico, accidente cerebrovascular) o condiciones prodrómicas (por ejemplo: ataque isquémico transitorio, angina de pecho)

- 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.
- Historia de migraña con síntomas neurológicos focales
- Diabetes mellitus con compromiso vascular
- Síndrome de Dubin Johnson
- 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
- Pancreatitis o historia de la misma, si se asocian con hipertrigliceridemia severa.
- Presencia o historia de enfermedad hepática severa, en tanto los valores de las pruebas de función hepática no hayan retornado a los niveles normales.
- Presencia o historia de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Condiciones malignas de los órganos genitales conocidas o sospechadas, si estuvieran influidas por los esteroides sexuales (por ejemplo de órganos genitales o de los senos)
- Sangrado vaginal no diagnosticado.
- Embarazo confirmado o sospechado.
- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de MARVELON®.
- MARVELON® está contraindicado para uso con el régimen de combinación de medicamentos contra virus de la hepatitis C (VCU) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir

Advertencias

En presencia de cualquiera de las siguientes condiciones/factores de riesgo mencionadas, los beneficios del uso del Anticonceptivo hormonal combinado (AHC) deberán ser evaluados frente a los posibles riesgos para cada mujer en particular y considerados con la paciente antes de que decida comenzar a utilizarlo. Si se indica un AHC, se debe informar a la paciente que deberá comunicarse con su médico en el caso de agravamiento, exacerbación o aparición por primera vez de cualquiera de estas condiciones o factores de riesgo. El médico luego deberá decidir si discontinuar o no el uso del AHC.

A través de esta sección el término general anticonceptivo hormonal combinado (AHC) es utilizado cuando existen datos para anticonceptivos orales y no orales. El término anticonceptivo oral combinado (AOC) es utilizado cuando solo existen datos para anticonceptivos orales.

Trastornos circulatorios

- Estudios epidemiológicos han mostrado una asociación entre el uso de AHCs y un riesgo incrementado de enfermedades trombóticas y tromboembólicas arteriales y venosas tales como infarto del miocardio, eventos cerebrovasculares apoplejía,

trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Estos eventos ocurren raramente.

- El uso de AHCs se asocia con un riesgo aumentado de tromboembolismo venoso (TEV), que se manifiesta como trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar. El riesgo es mayor durante el primer año en que una mujer utiliza un AHC. El riesgo también aumenta después de inicialmente comenzar a utilizar un AHC o reiniciar el mismo o diferente AHC después de un receso de su uso de 4 semanas o más.
- Algunos estudios epidemiológicos han sugerido que las mujeres que utilizan AOCs de baja dosis con progestágenos de tercera generación incluyendo al Desogestrel, tienen un riesgo aumentado de TEV comparado con aquellas que usan AOCs de baja dosis con el progestágeno Levonorgestrel. Estos estudios indican un aumento de aproximadamente 2 veces en el riesgo, lo que correspondería a 1-2 casos adicionales de TEV por 10.000 mujeres/año de uso. Sin embargo, datos de otros estudios no han mostrado este aumento de 2 veces en el riesgo.
- En general, la incidencia de TEV en usuarias de AHCs de baja dosis de estrógenos ($< 0,05$ mg. de etinilestradiol) se estima de 3 a 12 casos por cada 10.000 mujeres/año, comparado con 1-5 casos por 10.000 mujeres/año en no usuarias de AHCs. La incidencia de TEV que ocurre durante el uso de AHCs es menor que la incidencia asociada con el embarazo (por ej., 5 a 20 casos por 10.000 mujeres/año). El TEV es fatal en 1-2% de los casos.
- La figura a continuación muestra el riesgo de desarrollar un TEV para mujeres que no están embarazadas y no usan AHCs, para mujeres que usan AHCs, para mujeres embarazadas y para mujeres en período postparto. Para establecer el riesgo de desarrollar un TEV en perspectiva: Si 10.000 mujeres que no están embarazadas y no usan AHCs son monitoreadas durante un año, entre 1 y 5 de estas mujeres desarrollarán TEV.
- Probabilidad de Desarrollar un TEV
- De forma extremadamente rara, la ocurrencia de trombosis ha sido reportada en otros vasos sanguíneos, p.ej, venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinales, en usuarias de AHCs.
- Los síntomas de eventos tromboticos/tromboembólicos venosos o arteriales o de un accidente cerebrovascular pueden incluir: dolor unilateral en una pierna y/o edema; dolor severo súbito en el pecho, así se irradie o no al brazo izquierdo; dificultad respiratoria súbita; inicio súbito de tos; cualquier dolor de cabeza inusual prolongado, severo; pérdida súbita parcial o completa de la visión; diplopía; disartria/lenguaje trabado o afasia; vértigo; colapso con o sin convulsión focal; debilidad o adormecimiento súbito marcado que afecte un lado o una parte del cuerpo; alteraciones motoras; abdomen 'agudo'.
- El riesgo de tromboembolismo venoso aumenta con:
 - * El aumento de la edad;
 - * Una historia familiar positiva (por ej., cualquier episodio de tromboembolismo venoso en un hermano o padre a una edad relativamente temprana). Si se sospecha una predisposición hereditaria, la mujer debe ser remitida a un especialista para

recibir recomendaciones antes de decidirse a usar cualquier anticonceptivo hormonal;

- * La obesidad (índice de masa corporal superior a 30 Kg/m²);
- * La inmovilización prolongada, cirugías mayores, cualquier cirugía de las piernas, o trauma mayor. En estos casos es recomendable suspender el uso de AOCs (en caso de cirugía electiva por lo menos cuatro semanas antes) y no reanudarlos hasta dos semanas después de reanudar la movilización.
- * Y también posiblemente con tromboflebitis superficial y venas varicosas. No existe consenso acerca del posible rol de las venas várices y de la tromboflebitis superficial en el tromboembolismo venoso.
- * El riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales incrementa con:
 - * El aumento de la edad;
 - * El consumo de cigarrillo (el riesgo aumenta más con el consumo pesado de cigarrillo y el aumento de la edad, especialmente en mujeres mayores de 35 años);
 - * La dislipoproteinemia;
 - * La obesidad (índice de masa corporal superior a 30 Kg/m²);
 - * La hipertensión;
 - * La migraña;
 - * La enfermedad valvular cardíaca;
 - * La fibrilación auricular;
- * Una historia familiar positiva (por ej, cualquier episodio de trombosis arterial en un hermano o padre a una edad relativamente temprana). Si se sospecha una predisposición hereditaria, la mujer debe ser remitida a un especialista para recibir recomendaciones antes de decidirse a usar cualquier anticonceptivo hormonal;
- El riesgo elevado de tromboembolismo en el puerperio debe ser tenido en cuenta.
- Otras condiciones médicas que se han asociado con eventos circulatorios adversos incluyen la diabetes mellitus, el lupus eritematoso sistémico, el Síndrome urémico hemolítico urémico, la enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa) y la anemia de células falciformes.
- Un aumento en la frecuencia o la severidad de la migraña durante el uso de AOCs (que puede ser pródromo de un evento cerebrovascular) puede ser motivo para suspender inmediatamente los AOCs.
- Los factores bioquímicos que pueden ser indicativos de predisposición hereditaria o adquirida para una trombosis venosa o arterial incluyen resistencia a la Proteína C Activada (APC), hiperhomocisteinemia, deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).
- Cuando se estén considerando los riesgos/beneficios, el médico debe tener en cuenta que el tratamiento adecuado de una enfermedad puede reducir el riesgo asociado de trombosis.

Tumores

- El factor de riesgo más importante para el cáncer cervical es la infección persistente por el virus del papiloma humano. Algunos estudios epidemiológicos han indicado que el uso a largo plazo de AOCs contribuye a este riesgo aumentado, pero continúa la controversia acerca del grado en el cual este hallazgo es atribuible a factores de confusión, por ej., tamizaje cervical y conducta sexual incluyendo el uso de métodos anticonceptivos de barrera, o una asociación causal.
- Un meta-análisis de 54 estudios epidemiológicos reportó que existe una ligera elevación del riesgo relativo ($RR = 1.24$) de tener cáncer de seno diagnosticado en mujeres que se encuentran actualmente utilizando AOCs. El exceso de riesgo desaparece gradualmente durante el transcurso de 10 años después de suspender el uso de los AOCs. Ya que el cáncer de seno es raro en mujeres por debajo de los 40 años, el número adicional de casos de cáncer el número en exceso de diagnósticos de cáncer en usuarias actuales y recientes de AOCs es pequeño en relación con el riesgo total de cáncer de seno. Estos estudios no proporcionan evidencia de causalidad. El patrón observado de aumento de riesgo puede deberse a un diagnóstico más temprano del cáncer de seno en usuarias de AOCs, a los efectos biológicos de los AOCs o a una combinación de ambos. Los cánceres de seno diagnosticados en usuarias permanentes de AOCs tienden a ser menos avanzados desde el punto de vista clínico que los cánceres diagnosticados en las mujeres que nunca los han usado.
- En casos raros, tumores hepáticos benignos y aún más raros, tumores hepáticos malignos han sido reportados en usuarias de AOCs. En casos aislados, estos tumores han llevado a hemorragias intra-abdominales potencialmente letales. Un tumor hepático debe ser tenido en cuenta entre los diagnósticos diferenciales cuando se presenta dolor abdominal superior severo, aumento del tamaño del hígado o algún signo de hemorragia intra-abdominal en mujeres que toman AOCs.

Hepatitis C

Durante los ensayos clínicos con el régimen de combinación de medicamentos contra hepatitis C (VHC) ombitasvir / paritaprevir / ritonavir con y sin dasabuvir, las elevaciones de ALT superiores a 5 veces el límite superior normal (LSN) fueron significativamente más frecuentes en las mujeres que utilizan medicamentos que contienen etinilestradiol tales como los anticonceptivos hormonales combinados. MARVELON® debe suspenderse antes de iniciar el tratamiento con el régimen de combinación de fármacos ombitasvir / paritaprevir / ritonavir con o sin dasabuvir. MARVELON® puede reiniciarse aproximadamente 2 semanas después de la finalización del tratamiento con el régimen de combinación de medicamentos.

Otras condiciones

- Las mujeres con hipertrigliceridemia, o historia familiar, pueden tener un mayor riesgo de pancreatitis cuando utilizan AOCs.
- Aunque se han reportado pequeños aumentos de la presión arterial en muchas mujeres que toman AOCs, las elevaciones clínicamente relevantes son raras. No se

ha establecido una relación clara entre el uso de AOCs y la hipertensión clínica. Sin embargo, si se presenta una hipertensión Sostenida clínicamente significativa durante el uso de un AOC es prudente que el médico suspenda el AOC y trate la hipertensión. Cuando se considere apropiado, el uso de AOCs puede ser reiniciado si se logran valores normales de presión arterial con la terapia antihipertensiva.

- Se ha reportado la ocurrencia o el empeoramiento de las siguientes condiciones tanto con el embarazo como con el uso de AOCs, pero la evidencia de una asociación con el uso de AOCs no es conclusiva: Ictericia y/o prurito relacionados con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico urémico; corea de Sydenham; herpes gestacional; sordera relacionada a otosclerosis; angioedema (hereditario).
- Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden requerir la interrupción del uso de AOCs hasta que los marcadores de la función hepática vuelvan a la normalidad. La recurrencia de la ictericia por colestasis que apareció inicialmente durante el embarazo o el uso previo de esteroides sexuales requieren interrumpir los AOCs.
- Aunque los AOCs pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia de la necesidad de alterar el régimen terapéutico en las usuarias diabéticas utilizando AOCs de dosis baja (que contengan <0.05mg de etinilestradiol). Sin embargo, las mujeres diabéticas deben ser observadas cuidadosamente mientras utilicen AOCs.
- La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa se han asociado al uso de AOCs.
- Ocasionalmente se puede presentar cloasma, especialmente en mujeres con historia de cloasma del embarazo. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras utilicen AOCs.
- MARVELON® contiene < 80 mg de lactosa por tableta. Los pacientes con problemas raros hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa quienes se encuentran en una dieta libre de lactosa deben tomar esta cantidad en consideración.

Cuando se asesore sobre la elección del (los) método(s) anticonceptivo(s), toda la información anterior debe ser tenida en cuenta

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:

- **Modificación de contraindicaciones y advertencias.**
- **Información para prescribir versión 08-2016**

Nuevas contraindicaciones y advertencias:

Contraindicaciones

No deberán utilizarse los anticonceptivos hormonales combinados (AHC) 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 historia de trombosis arterial (infarto miocárdico, accidente cerebrovascular) o condiciones prodrómicas (por ejemplo: ataque isquémico transitorio, angina de pecho)
- 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.
- Historia de migraña con síntomas neurológicos focales
- Diabetes mellitus con compromiso vascular
- Síndrome de Dubin Johnson
- 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
- Pancreatitis o historia de la misma, si se asocian con hipertrigliceridemia severa.
- Presencia o historia de enfermedad hepática severa, en tanto los valores de las pruebas de función hepática no hayan retornado a los niveles normales.
- Presencia o historia de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Condiciones malignas de los órganos genitales conocidas o sospechadas, si estuvieran influidas por los esteroides sexuales (por ejemplo de órganos genitales o de los senos)
- Sangrado vaginal no diagnosticado.
- Embarazo confirmado o sospechado.
- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de MARVELON®.
- MARVELON® está contraindicado para uso con el régimen de combinación de medicamentos contra virus de la hepatitis C (VCU) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir

Advertencias

En presencia de cualquiera de las siguientes condiciones/factores de riesgo mencionadas, los beneficios del uso del Anticonceptivo hormonal combinado (AHC) deberán ser evaluados frente a los posibles riesgos para cada mujer en particular y considerados con la paciente antes de que decida comenzar a utilizarlo. Si se indica un AHC, se debe informar a la paciente que deberá comunicarse con su médico en el caso de agravamiento, exacerbación o aparición por primera vez

de cualquiera de estas condiciones o factores de riesgo. El médico luego deberá decidir si discontinuar o no el uso del AHC.

A través de esta sección el término general anticonceptivo hormonal combinado (AHC) es utilizado cuando existen datos para anticonceptivos orales y no orales. El término anticonceptivo oral combinado (AOC) es utilizado cuando solo existen datos para anticonceptivos orales.

Trastornos circulatorios

- Estudios epidemiológicos han mostrado una asociación entre el uso de AHCs y un riesgo incrementado de enfermedades tromboticas y tromboembolicas arteriales y venosas tales como infarto del miocardio, eventos cerebrovasculares apoplejía, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Estos eventos ocurren raramente.
- El uso de AHCs se asocia con un riesgo aumentado de tromboembolismo venoso (TEV), que se manifiesta como trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar. El riesgo es mayor durante el primer año en que una mujer utiliza un AHC. El riesgo también aumenta después de inicialmente comenzar a utilizar un AHC o reiniciar el mismo o diferente AHC después de un receso de su uso de 4 semanas o más.
- Algunos estudios epidemiológicos han sugerido que las mujeres que utilizan AOCs de baja dosis con progestágenos de tercera generación incluyendo al Desogestrel, tienen un riesgo aumentado de TEV comparado con aquellas que usan AOCs de baja dosis con el progestágeno Levonorgestrel. Estos estudios indican un aumento de aproximadamente 2 veces en el riesgo, lo que correspondería a 1-2 casos adicionales de TEV por 10.000 mujeres/año de uso. Sin embargo, datos de otros estudios no han mostrado este aumento de 2 veces en el riesgo.
- En general, la incidencia de TEV en usuarias de AHCs de baja dosis de estrógenos (< 0,05 mg. de etinilestradiol) se estima de 3 a 12 casos por cada 10.000 mujeres/año, comparado con 1-5 casos por 10.000 mujeres/año en no usuarias de AHCs. La incidencia de TEV que ocurre durante el uso de AHCs es menor que la incidencia asociada con el embarazo (por ej., 5 a 20 casos por 10.000 mujeres/año). El TEV es fatal en 1-2% de los casos.
- La figura a continuación muestra el riesgo de desarrollar un TEV para mujeres que no están embarazadas y no usan AHCs, para mujeres que usan AHCs, para mujeres embarazadas y para mujeres en período postparto. Para establecer el riesgo de desarrollar un TEV en perspectiva: Si 10.000 mujeres que no están embarazadas y no usan AHCs son monitoreadas durante un año, entre 1 y 5 de estas mujeres desarrollarán TEV.
- Probabilidad de Desarrollar un TEV

- De forma extremadamente rara, la ocurrencia de trombosis ha sido reportada en otros vasos sanguíneos, p.ej, venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinales, en usuarias de AHCs.
- Los síntomas de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales o de un accidente cerebrovascular pueden incluir: dolor unilateral en una pierna y/o edema; dolor severo súbito en el pecho, así se irradie o no al brazo izquierdo; dificultad respiratoria súbita; inicio súbito de tos; cualquier dolor de cabeza inusual prolongado, severo; pérdida súbita parcial o completa de la visión; diplopía; disartrialenguaje trabado o afasia; vértigo; colapso con o sin convulsión focal; debilidad o adormecimiento súbito marcado que afecte un lado o una parte del cuerpo; alteraciones motoras; abdomen 'agudo'.
- El riesgo de tromboembolismo venoso aumenta con:
 - * El aumento de la edad;
 - * Una historia familiar positiva (por ej., cualquier episodio de tromboembolismo venoso en un hermano o padre a una edad relativamente temprana). Si se sospecha una predisposición hereditaria, la mujer debe ser remitida a un especialista para recibir recomendaciones antes de decidirse a usar cualquier anticonceptivo hormonal;
 - * La obesidad (índice de masa corporal superior a 30 Kg/m²);
 - * La inmovilización prolongada, cirugías mayores, cualquier cirugía de las piernas, o trauma mayor. En estos casos es recomendable suspender el uso de AOCs (en caso de cirugía electiva por lo menos cuatro semanas antes) y no reanudarlos hasta dos semanas después de reanudar la movilización.
 - * Y también posiblemente con tromboflebitis superficial y venas varicosas. No existe consenso acerca del posible rol de las venas várices y de la tromboflebitis superficial en el tromboembolismo venoso.
 - * El riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales incrementa con:
 - * El aumento de la edad;
 - * El consumo de cigarrillo (el riesgo aumenta más con el consumo pesado de cigarrillo y el aumento de la edad, especialmente en mujeres mayores de 35 años);
 - * La dislipoproteinemia;
 - * La obesidad (índice de masa corporal superior a 30 Kg/m²);
 - * La hipertensión;
 - * La migraña;
 - * La enfermedad valvular cardíaca;
 - * La fibrilación auricular;
 - * Una historia familiar positiva (por ej, cualquier episodio de trombosis arterial en un hermano o padre a una edad relativamente temprana). Si se sospecha una predisposición hereditaria, la mujer debe ser remitida a un especialista para recibir recomendaciones antes de decidirse a usar cualquier anticonceptivo hormonal;

- El riesgo elevado de tromboembolismo en el puerperio debe ser tenido en cuenta.
- Otras condiciones médicas que se han asociado con eventos circulatorios adversos incluyen la diabetes mellitus, el lupus eritematoso sistémico, el Síndrome urémico hemolítico urémico, la enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa) y la anemia de células falciformes.
- Un aumento en la frecuencia o la severidad de la migraña durante el uso de AOCs (que puede ser pródromo de un evento cerebrovascular) puede ser motivo para suspender inmediatamente los AOCs.
- Los factores bioquímicos que pueden ser indicativos de predisposición hereditaria o adquirida para una trombosis venosa o arterial incluyen resistencia a la Proteína C Activada (APC), hiperhomocisteinemia, deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).
- Cuando se estén considerando los riesgos/beneficios, el médico debe tener en cuenta que el tratamiento adecuado de una enfermedad puede reducir el riesgo asociado de trombosis.

Tumores

- El factor de riesgo más importante para el cáncer cervical es la infección persistente por el virus del papiloma humano. Algunos estudios epidemiológicos han indicado que el uso a largo plazo de AOCs contribuye a este riesgo aumentado, pero continúa la controversia acerca del grado en el cual este hallazgo es atribuible a factores de confusión, por ej., tamizaje cervical y conducta sexual incluyendo el uso de métodos anticonceptivos de barrera, o una asociación causal.
- Un meta-análisis de 54 estudios epidemiológicos reportó que existe una ligera elevación del riesgo relativo ($RR = 1.24$) de tener cáncer de seno diagnosticado en mujeres que se encuentran actualmente utilizando AOCs. El exceso de riesgo desaparece gradualmente durante el transcurso de 10 años después de suspender el uso de los AOCs. Ya que el cáncer de seno es raro en mujeres por debajo de los 40 años, el número adicional de casos de cáncer el número en exceso de diagnósticos de cáncer en usuarias actuales y recientes de AOCs es pequeño en relación con el riesgo total de cáncer de seno. Estos estudios no proporcionan evidencia de causalidad. El patrón observado de aumento de riesgo puede deberse a un diagnóstico más temprano del cáncer de seno en usuarias de AOCs, a los efectos biológicos de los AOCs o a una combinación de ambos. Los cánceres de seno diagnosticados en usuarias permanentes de AOCs tienden a ser menos avanzados desde el punto de vista clínico que los cánceres diagnosticados en las mujeres que nunca los han usado.

- En casos raros, tumores hepáticos benignos y aún más raros, tumores hepáticos malignos han sido reportados en usuarias de AOCs. En casos aislados, estos tumores han llevado a hemorragias intra-abdominales potencialmente letales. Un tumor hepático debe ser tenido en cuenta entre los diagnósticos diferenciales cuando se presenta dolor abdominal superior severo, aumento del tamaño del hígado o algún signo de hemorragia intra-abdominal en mujeres que toman AOCs.

Hepatitis C

Durante los ensayos clínicos con el régimen de combinación de medicamentos contra hepatitis C (VHC) ombitasvir / paritaprevir / ritonavir con y sin dasabuvir, las elevaciones de ALT superiores a 5 veces el límite superior normal (LSN) fueron significativamente más frecuentes en las mujeres que utilizan medicamentos que contienen etinilestradiol tales como los anticonceptivos hormonales combinados. Marvelon® debe suspenderse antes de iniciar el tratamiento con el régimen de combinación de fármacos ombitasvir / paritaprevir / ritonavir con o sin dasabuvir. Marvelon® puede reiniciarse aproximadamente 2 semanas después de la finalización del tratamiento con el régimen de combinación de medicamentos.

Otras condiciones

- Las mujeres con hipertrigliceridemia, o historia familiar, pueden tener un mayor riesgo de pancreatitis cuando utilizan AOCs.
- Aunque se han reportado pequeños aumentos de la presión arterial en muchas mujeres que toman AOCs, las elevaciones clínicamente relevantes son raras. No se ha establecido una relación clara entre el uso de AOCs y la hipertensión clínica. Sin embargo, si se presenta una hipertensión Sostenida clínicamente significativa durante el uso de un AOC es prudente que el médico suspenda el AOC y trate la hipertensión. Cuando se considere apropiado, el uso de AOCs puede ser reiniciado si se logran valores normales de presión arterial con la terapia antihipertensiva.
- Se ha reportado la ocurrencia o el empeoramiento de las siguientes condiciones tanto con el embarazo como con el uso de AOCs, pero la evidencia de una asociación con el uso de AOCs no es conclusiva: Ictericia y/o prurito relacionados con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico urémico; corea de Sydenham; herpes gestacional; sordera relacionada a otosclerosis; angioedema (hereditario).
- Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden requerir la interrupción del uso de AOCs hasta que los marcadores de la función hepática vuelvan a la normalidad. La recurrencia de la ictericia por colestasis que apareció inicialmente durante el embarazo o el uso previo de esteroides sexuales requieren interrumpir los AOCs.

- Aunque los AOCs pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia de la necesidad de alterar el régimen terapéutico en las usuarias diabéticas utilizando AOCs de dosis baja (que contengan $<0.05\text{mg}$ de etinilestradiol). Sin embargo, las mujeres diabéticas deben ser observadas cuidadosamente mientras utilicen AOCs.
- La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa se han asociado al uso de AOCs.
- Ocasionalmente se puede presentar cloasma, especialmente en mujeres con historia de cloasma del embarazo. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras utilicen AOCs.
- MARVELON® contiene < 80 mg de lactosa por tableta. Los pacientes con problemas raros hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa quienes se encuentran en una dieta libre de lactosa deben tomar esta cantidad en consideración.

Cuando se asesore sobre la elección del (los) método(s) anticonceptivo(s), toda la información anterior debe ser tenida en cuenta

3.4.17 KENACORT® A INTRAARTICULAR INTRADERMICO

Expediente : 38991
 Radicado : 2016138659
 Fecha : 04/10/2016
 Interesado : Merck S.A.

Composición: Cada mL de suspensión inyectable contiene 10mg de Triamcinolona Acetónido

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones: Corticosteroide.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones y advertencias: Úlcera péptica, infecciones fúngicas sistémicas, osteoporosis grave, psicosis o antecedentes de la misma. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tuberculosis activa a menos que se utilicen drogas quimioterapéuticas.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni en la lactancia a menos que su médico lo indique. El empleo de glucocorticoides en pacientes con miastenia gravis puede precipitar una crisis miasténica. No exceda la dosis prescrita.

Agítese antes de usar y no se administre si no se homogeniza. Contiene alcohol bencílico por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros y menores de 6 años.

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 específicas de la clase de droga.
- Modificación de experiencia posterior a la comercialización
- Modificación de efectos adversos
- Información para prescribir versión CCDS 09 Julio 2016

Nuevas advertencias y precauciones específicas de la clase de droga:

Dosis promedio o mayores de la hidrocortisona o de la cortisona pueden producir elevación de la presión sanguínea, retención de agua y sal e incrementada excreción de potasio. Estos efectos ocurren menos probablemente con los derivados sintéticos, excepto al ser usados en dosis más grandes; puede requerirse restricción de la sal en la dieta y suplemento de potasio. Todos los corticosteroides aumentan la excreción del calcio, que puede asociarse con osteoporosis o con el agravamiento de una osteoporosis preexistente.

Los corticosteroides pueden enmascarar algunos signos de infección y pueden aparecer nuevas infecciones durante su uso. Al usar los corticosteroides puede haber resistencia reducida e incapacidad de localizar una infección. Además, los pacientes que reciben drogas inmunosupresoras, incluyendo los corticosteroides, son más susceptibles a infecciones que quienes no toman estas drogas.

Además, la varicela y rubéola pueden tener un curso más serio o aún fatal en pacientes tratados con corticosteroides. En tales niños o adultos que reciben corticosteroides, que no habían tenido estas enfermedades, debe tenerse cuidado particular para evitar su exposición. Si se han expuesto, puede estar indicada la terapia con inmunoglobulina de la varicela zoster (VZIG, por sus siglas en inglés) o con inmunoglobulina intravenosa combinada (IVIG, por sus siglas en inglés), según la que sea apropiada. Si se desarrolla varicela o herpes zoster puede considerarse el tratamiento con agentes antivirales. De forma similar, deben usarse los corticosteroides con mucha precaución en pacientes infectados por *Strongyloides* (lombrices intestinales) porque la inmunosupresión inducida por el corticosteroide puede llevar a hiperinfección con el *Strongyloides* y diseminación con una migración extendida de larvas, acompañada con frecuencia por enterocolitis severa y septicemia Gram-negativa, potencialmente fatal.

Los pacientes no deben ser vacunados ni inmunizados mientras están en terapia con corticosteroides, especialmente a altas dosis, debido a una carencia de la respuesta del anticuerpo, predisponiendo a complicaciones médicas, particularmente las neurológicas.

Han ocurrido raros casos de reacciones anafilactoides en pacientes que reciben terapia con corticosteroide parenteral. Deben tomarse medidas apropiadas de precaución antes de la administración, especialmente en pacientes con una historia de alergia a cualquier droga.

Puede ocurrir insuficiencia adrenocortical inducida por la droga durante el tratamiento con corticosteroides y persistir por meses después de discontinuar la terapia. Por consiguiente, en cualquier situación de estrés tal como trauma, cirugía o enfermedad severa que ocurra durante este período, debe reinstituirse la terapia hormonal. Puesto que la secreción mineralocorticoide puede deteriorarse, debe administrarse simultáneamente sal y/o mineralocorticoide.

Existe un marcado efecto del corticosteroide en pacientes con hipotiroidismo y en pacientes con cirrosis.

Los corticosteroides se deben usar con precaución en pacientes con herpes ocular simple debido a posible perforación de la córnea.

Al usarse los corticosteroides pueden aparecer alteraciones psiquiátricas. Estas alteraciones incluyen insomnio, depresión (algunas veces severa), euforia, cambios de humor, síntomas psicóticos y cambios en la personalidad. También pueden agravarse la inestabilidad emocional preexistente o la psicosis con los corticosteroides. El uso de drogas antidepresivas no alivia y puede exacerbar las alteraciones mentales inducidas por el adrenocorticoide.

Los corticosteroides deben ser usados con precaución en las siguientes condiciones: colitis ulcerativa no específica (si existe una probabilidad de perforación, absceso u otra infección piogénica); diverticulitis, anastomosis intestinal reciente, úlcera péptica latente o activa, insuficiencia renal, glomerulonefritis aguda, nefritis crónica, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, tromboflebitis, tromboembolismo, osteoporosis, exantema, síndrome de Cushing, diabetes mellitus, trastornos convulsivos, carcinoma metastásico, miastenia grave.

La inyección intra-articular de un corticosteroide puede producir efectos sistémicos así como efectos locales. La inyección inadvertida de la suspensión en los tejidos blandos que rodean la articulación puede llevar también a la ocurrencia de efectos sistémicos y es la causa más común de fracaso en lograr los resultados locales deseados.

Después de la terapia intra-articular con esteroide, los pacientes deben ser advertidos específicamente de evitar sobreuso de las articulaciones en las que se ha obtenido un

beneficio sintomático. Por otra parte, puede ocurrir aumento del deterioro en la articulación.

En la inyección intra-articular debe evitarse sobredistensión de la cápsula de la articulación y deposición del esteroide a lo largo del trayecto de la aguja, ya que esto conlleva a una atrofia subcutánea.

Los corticosteroides no deben ser inyectados en articulaciones inestables. La inyección intra-articular repetida en algunos casos puede resultar en inestabilidad de la articulación. En casos seleccionados, particularmente al administrar inyecciones repetidas, se sugiere hacer seguimiento con rayos X.

Raramente ha ocurrido un aumento del malestar en la articulación. Un aumento marcado en el dolor, acompañado por hinchazón local, restricción posterior del movimiento de la articulación, fiebre y malestar, son sugestivos de una artritis séptica. Si aparecen estas complicaciones y se confirma el diagnóstico de artritis séptica, debe suspenderse la administración de la triamcinolona acetónido y debe instituirse inmediatamente la terapia antimicrobiana y continuarse por 7 a 10 días después de que haya desaparecido toda evidencia de infección. Es necesario un examen apropiado de cualquier fluido presente en la articulación, para excluir un proceso séptico. Por lo tanto, debe evitarse la inyección de un esteroide dentro de una articulación infectada previamente. La inyección repetida en tendones inflamados ha sido seguida por la ruptura del tendón. Por consiguiente, esto debe evitarse también.

Durante la terapia prolongada, es esencial una ingesta adecuada de proteína para contrarrestar la tendencia a una pérdida de peso gradual asociada algunas veces con un balance negativo de nitrógeno, atrofia y debilidad de los músculos esqueléticos.

También pueden ocurrir irregularidades menstruales en el tratamiento con corticosteroides. Se ha observado sangrado vaginal en las mujeres postmenopáusicas. Cualquier sangrado inesperado o un cambio significativo en la hemorragia por privación deben generar una mayor investigación.

En la úlcera péptica, la recurrencia puede ser asintomática hasta que ocurra perforación o hemorragia. La terapia a largo plazo con adrenocorticoide puede producir hiperacidez o úlcera péptica, por lo tanto se recomienda una terapia antiúlcera.

Nuevos efectos de otras drogas sobre el producto Kenacort® A Intraarticular Intradérmico:

Interacciones:

-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)

Puede haber una incrementada depuración metabólica del producto Kenacort® A Intraarticular Intradérmico. 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 Intraarticular Intradérmico.

-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.

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.

Nuevos efectos adversos:

Reacciones indeseables siguientes a la administración intra-articular de la preparación han incluido sensación de quemazón post-inyección, dolor transitorio, irritación en el sitio de la inyección, abscesos estériles, hiperpigmentación o hipopigmentación, artropatía similar a la artropatía de Charcot y aumento ocasional del malestar en la articulación; después de la administración intradérmica, han ocurrido raros casos de ceguera asociados con terapia intralesión alrededor de la cara y de la cabeza, malestar transitorio local, abscesos estériles, hiperpigmentación o hipopigmentación, atrofia cutánea o subcutánea (que desaparece usualmente, a menos que el proceso básico de la enfermedad sea atrófico).

Puesto que la absorción sistémica puede ocurrir ocasionalmente con la administración intra-articular o con otra administración local, los pacientes deben ser vigilados muy de cerca para detectar las siguientes reacciones adversas que pueden estar asociadas con cualquier terapia con corticosteroide:

- General: reacciones anafilactoides, reacciones anafilácticas, shock anafiláctico, agravación o enmascaramiento de las infecciones.

- Sistema cardiovascular: hipertensión, síncope, insuficiencia cardiaca congestiva, arritmias, angiitis necrosante, tromboembolismo y tromboflebitis.
- Alteraciones de fluidos y de electrolitos: retención de sodio, retención de líquidos asociada con la hipertensión o con la insuficiencia cardiaca congestiva, pérdida de potasio que puede llevar a arritmias cardíacas o cambios en el ECG y alcalosis hipocalémica.
- Sistema musculo-esquelético: debilidad muscular, fatiga, miopatía producida por el esteroide, 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 y fracturas espontáneas.
- Tracto gastrointestinal: úlcera péptica con posible perforación y hemorragia subsiguiente, pancreatitis, distensión abdominal y 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.

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:

- **Modificación de advertencias y precauciones específicas de la clase de droga.**
- **Modificación de experiencia posterior a la comercialización**

- Modificación de efectos adversos
- Información para prescribir versión CCDS 09 Julio 2016

Nuevas advertencias y precauciones específicas de la clase de droga:

Dosis promedio o mayores de la hidro cortisona o de la cortisona pueden producir elevación de la presión sanguínea, retención de agua y sal e incrementada excreción de potasio. Estos efectos ocurren menos probablemente con los derivados sintéticos, excepto al ser usados en dosis más grandes; puede requerirse restricción de la sal en la dieta y suplemento de potasio. Todos los corticosteroides aumentan la excreción del calcio, que puede asociarse con osteoporosis o con el agravamiento de una osteoporosis preexistente.

Los corticosteroides pueden enmascarar algunos signos de infección y pueden aparecer nuevas infecciones durante su uso. Al usar los corticosteroides puede haber resistencia reducida e incapacidad de localizar una infección. Además, los pacientes que reciben drogas inmunosupresoras, incluyendo los corticosteroides, son más susceptibles a infecciones que quienes no toman estas drogas.

Además, la varicela y rubéola pueden tener un curso más serio o aún fatal en pacientes tratados con corticosteroides. En tales niños o adultos que reciben corticosteroides, que no habían tenido estas enfermedades, debe tenerse cuidado particular para evitar su exposición. Si se han expuesto, puede estar indicada la terapia con inmunoglobulina de la varicela zoster (VZIG, por sus siglas en inglés) o con inmunoglobulina intravenosa combinada (IVIG, por sus siglas en inglés), según la que sea apropiada. Si se desarrolla varicela o herpes zoster puede considerarse el tratamiento con agentes antivirales. De forma similar, deben usarse los corticosteroides con mucha precaución en pacientes infectados por *Strongyloides* (lombrices intestinales) porque la inmunosupresión inducida por el corticosteroide puede llevar a hiperinfección con el *Strongyloides* y diseminación con una migración extendida de larvas, acompañada con frecuencia por enterocolitis severa y septicemia Gram-negativa, potencialmente fatal.

Los pacientes no deben ser vacunados ni inmunizados mientras están en terapia con corticosteroides, especialmente a altas dosis, debido a una carencia de la respuesta del anticuerpo, predisponiendo a complicaciones médicas, particularmente las neurológicas.

Han ocurrido raros casos de reacciones anafilactoides en pacientes que reciben terapia con corticosteroide parenteral. Deben tomarse medidas apropiadas de precaución antes de la administración, especialmente en pacientes con una historia de alergia a cualquier droga.

Puede ocurrir insuficiencia adrenocortical inducida por la droga durante el tratamiento con corticosteroides y persistir por meses después de discontinuar la terapia. Por consiguiente, en cualquier situación de estrés tal como trauma, cirugía o enfermedad severa que ocurra durante este período, debe reinstituirse la terapia hormonal. Puesto que la secreción mineralocorticoide puede deteriorarse, debe administrarse simultáneamente sal y/o mineralocorticoide.

Existe un marcado efecto del corticosteroide en pacientes con hipotiroidismo y en pacientes con cirrosis.

Los corticosteroides se deben usar con precaución en pacientes con herpes ocular simple debido a posible perforación de la córnea.

Al usarse los corticosteroides pueden aparecer alteraciones psiquiátricas. Estas alteraciones incluyen insomnio, depresión (algunas veces severa), euforia, cambios de humor, síntomas psicóticos y cambios en la personalidad. También pueden agravarse la inestabilidad emocional preexistente o la psicosis con los corticosteroides. El uso de drogas antidepresivas no alivia y puede exacerbar las alteraciones mentales inducidas por el adrenocorticoide.

Los corticosteroides deben ser usados con precaución en las siguientes condiciones: colitis ulcerativa no específica (si existe una probabilidad de perforación, absceso u otra infección piogénica); diverticulitis, anastomosis intestinal reciente, úlcera péptica latente o activa, insuficiencia renal, glomerulonefritis aguda, nefritis crónica, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, tromboflebitis, tromboembolismo, osteoporosis, exantema, síndrome de Cushing, diabetes mellitus, trastornos convulsivos, carcinoma metastásico, miastenia grave.

La inyección intra-articular de un corticosteroide puede producir efectos sistémicos así como efectos locales. La inyección inadvertida de la suspensión en los tejidos blandos que rodean la articulación puede llevar también a la ocurrencia de efectos sistémicos y es la causa más común de fracaso en lograr los resultados locales deseados.

Después de la terapia intra-articular con esteroide, los pacientes deben ser advertidos específicamente de evitar sobreuso de las articulaciones en las que se ha obtenido un beneficio sintomático. Por otra parte, puede ocurrir aumento del deterioro en la articulación.

En la inyección intra-articular debe evitarse sobredistensión de la cápsula de la articulación y deposición del esteroide a lo largo del trayecto de la aguja, ya que esto conlleva a una atrofia subcutánea.

Los corticosteroides no deben ser inyectados en articulaciones inestables. La inyección intra-articular repetida en algunos casos puede resultar en inestabilidad de la articulación. En casos seleccionados, particularmente al administrar inyecciones repetidas, se sugiere hacer seguimiento con rayos X.

Raramente ha ocurrido un aumento del malestar en la articulación. Un aumento marcado en el dolor, acompañado por hinchazón local, restricción posterior del movimiento de la articulación, fiebre y malestar, son sugestivos de una artritis séptica. Si aparecen estas complicaciones y se confirma el diagnóstico de artritis séptica, debe suspenderse la administración de la triamcinolona acetónido y debe instituirse inmediatamente la terapia antimicrobiana y continuarse por 7 a 10 días después de que haya desaparecido toda evidencia de infección. Es necesario un examen apropiado de cualquier fluido presente en la articulación, para excluir un proceso séptico. Por lo tanto, debe evitarse la inyección de un esteroide dentro de una articulación infectada previamente. La inyección repetida en tendones inflamados ha sido seguida por la ruptura del tendón. Por consiguiente, esto debe evitarse también.

Durante la terapia prolongada, es esencial una ingesta adecuada de proteína para contrarrestar la tendencia a una pérdida de peso gradual asociada algunas veces con un balance negativo de nitrógeno, atrofia y debilidad de los músculos esqueléticos.

También pueden ocurrir irregularidades menstruales en el tratamiento con corticosteroides. Se ha observado sangrado vaginal en las mujeres postmenopáusicas. Cualquier sangrado inesperado o un cambio significativo en la hemorragia por privación deben generar una mayor investigación.

En la úlcera péptica, la recurrencia puede ser asintomática hasta que ocurra perforación o hemorragia. La terapia a largo plazo con adrenocorticoide puede producir hiperacidez o úlcera péptica, por lo tanto se recomienda una terapia antiúlcer.

Nuevos efectos de otras drogas sobre el producto Kenacort® A Intraarticular Intradérmico:

Nuevas Interacciones:

- 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)

Puede haber una incrementada depuración metabólica del producto Kenacort® A Intraarticular Intradérmico. 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 Intraarticular Intradérmico.

-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. 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.

Nuevos efectos adversos:

Reacciones indeseables siguientes a la administración intra-articular de la preparación han incluido sensación de quemazón post-inyección, dolor transitorio, irritación en el sitio de la inyección, abscesos estériles, hiperpigmentación o hipopigmentación, artropatía similar a la artropatía de Charcot y aumento ocasional del malestar en la articulación; después de la administración intradérmica, han ocurrido raros casos de ceguera asociados con terapia intralesión alrededor de la cara y de la cabeza, malestar transitorio local, abscesos estériles, hiperpigmentación o hipopigmentación, atrofia cutánea o subcutánea (que desaparece usualmente, a menos que el proceso básico de la enfermedad sea atrófico).

Puesto que la absorción sistémica puede ocurrir ocasionalmente con la administración intra-articular o con otra administración local, los pacientes deben ser vigilados muy de cerca para detectar las siguientes reacciones adversas que pueden estar asociadas con cualquier terapia con corticosteroide:

- **General:** reacciones anafilactoides , reacciones anafilácticas , shock anafiláctico , agravación o enmascaramiento de las infecciones.

- Sistema cardiovascular: hipertensión, síncope, insuficiencia cardiaca congestiva, arritmias, angiitis necrosante, tromboembolismo y tromboflebitis.
- Alteraciones de fluidos y de electrolitos: retención de sodio, retención de líquidos asociada con la hipertensión o con la insuficiencia cardiaca congestiva, pérdida de potasio que puede llevar a arritmias cardíacas o cambios en el ECG y alcalosis hipocalémica.
- Sistema musculo-esquelético: debilidad muscular, fatiga, miopatía producida por el esteroide, 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 y fracturas espontáneas.
- Tracto gastrointestinal: úlcera péptica con posible perforación y hemorragia subsiguiente, pancreatitis, distensión abdominal y 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.

3.4.18 KENACORT A.I.M. 40 mg/mL

Expediente : 33958
 Radicado : 2016138654
 Fecha : 04/10/2016

Interesado : Merck S.A.

Composición: Cada mL contiene 40 mg de triamcinolone acetonide

Forma Farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones: Terapia corticoide

Contraindicaciones: Úlcera péptica, infecciones fúngicas sistémicas, osteoporosis grave, psicosis o antecedentes de la misma. Adminístrese con precauciones en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tuberculosis activa a menos que se utilicen drogas quimioterapéuticas. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni en la lactancia a menos que su médico lo indique. El empleo de glucocorticoides en pacientes con miastenia gravis puede precipitar una crisis miastémica. No exceda la dosis prescrita. Agítese antes de usar y no se administre si no se homogeniza. Contiene alcohol bencílico por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros y menores de 6 años.

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 reacciones adversas.
- Información para prescribir versión CCDS 09 Julio 2016

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones específicas de la clase de droga

El uso prolongado de corticosteroides puede producir cataratas subcapsulares posteriores o glaucoma, con posible deterioro del nervio óptico. El uso prolongado también puede aumentar la probabilidad de infecciones oculares secundarias.

Dosis promedio o mayores de la hidrocortisona o de la cortisona pueden producir elevación de la presión sanguínea, retención de agua y sal e incrementada excreción de potasio. Estos efectos ocurren menos probablemente con los derivados sintéticos, excepto al ser usados en dosis más grandes; puede requerirse restricción de la sal en la dieta y suplemento de potasio. Todos los corticosteroides aumentan la excreción del calcio, que puede asociarse con una osteoporosis o con el agravamiento de una osteoporosis preexistente.

Los corticosteroides pueden enmascarar algunos signos de infección y pueden aparecer nuevas infecciones durante su uso. Al usar los corticosteroides puede haber resistencia reducida o incapacidad de localizar una infección. Además, los pacientes que reciben drogas inmunosupresoras, incluyendo los corticosteroides, son más susceptibles a infecciones que quienes no toman estas drogas. Además, la varicela y rubéola pueden tener un curso más serio o aún fatal en pacientes tratados con corticosteroides. En tales niños o adultos que reciben corticosteroides que no habían tenido estas enfermedades, debe tenerse cuidado particular para evitar su exposición. Si se ha expuesto, la terapia con inmunoglobulina varicela zoster (VZIG, por sus siglas en inglés) o con inmunoglobulina intravenosa combinada (IVIG, por sus siglas en inglés), según sea apropiada, puede estar indicada. Si se desarrolla varicela o herpes zoster puede considerarse el tratamiento con agentes antivirales. De forma similar, deben usarse los corticosteroides con mucha precaución en pacientes infectados por Strongyloides (lombrices intestinales) porque la inmunosupresión inducida por el corticosteroide puede llevar a hiperinfección con el Strongyloides y diseminación con una migración extendida de larvas, acompañada con frecuencia por enterocolitis severa y septicemia Gram-negativa potencialmente fatal.

Los pacientes no deben ser vacunados ni inmunizados mientras están en terapia con corticosteroides, especialmente a altas dosis, debido a una carencia de la respuesta del anticuerpo, predisponiendo a complicaciones médicas, particularmente las neurológicas.

Han ocurrido raros casos de reacciones anafilactoides en pacientes que reciben terapia con corticosteroide parenteral. Deben tomarse medidas apropiadas de precaución antes de la administración, especialmente en pacientes con una historia de alergia a cualquier droga.

A menos que se administre una inyección intramuscular profunda, es probable que ocurra atrofia local. Debido a la incidencia significativamente más alta de atrofia local cuando se inyecta el producto en el área deltoide, este sitio de inyección debe evitarse en favor del área del glúteo.

Puede ocurrir insuficiencia adrenocortical inducida por la droga durante el tratamiento con corticosteroides y persistir por meses después de discontinuar la terapia. Por consiguiente, en cualquier situación de estrés tal como trauma, cirugía o enfermedad severa que ocurra durante este período, debe reinstituirse la terapia hormonal. Puesto que la secreción mineralocorticoide puede deteriorarse, debe administrarse simultáneamente sal y/o mineralocorticoide.

Existe un marcado efecto del corticosteroide en pacientes con hipotiroidismo y en pacientes con cirrosis.

Los corticosteroides se deben usar con precaución en pacientes con herpes ocular simple, debido a posible perforación de la córnea.

Al usarse los corticosteroides pueden aparecer alteraciones psiquiátricas. Estas alteraciones incluyen insomnio, depresión (algunas veces severa), euforia, cambios de humor, síntomas psicóticos y cambios en la personalidad. También pueden agravarse la inestabilidad emocional preexistente o la psicosis con los corticosteroides. El uso de drogas antidepresivas no alivia y puede exacerbar las alteraciones mentales inducidas por el adrenocorticoide.

Los corticosteroides deben ser usados con precaución en las siguientes condiciones: colitis ulcerativa no específica si existe una probabilidad de perforación, absceso u otra infección piogénica; diverticulitis, anastomosis intestinal reciente, úlcera péptica latente o activa, insuficiencia renal, glomerulonefritis aguda, nefritis crónica, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, tromboflebitis, tromboembolismo, osteoporosis, exantema, carcinoma metastásico, miastenia grave.

La inyección intra-articular de un corticosteroide puede producir efectos sistémicos o efectos locales. La inyección inadvertida de la suspensión en los tejidos blandos que rodean la articulación puede llevar también a la ocurrencia de efectos sistémicos y es la causa más común de fracaso en lograr los resultados locales deseados.

Después de la terapia intra-articular con esteroide, los pacientes deben ser advertidos específicamente de evitar sobreuso de las articulaciones en las que se ha obtenido un beneficio sintomático. Por otra parte, puede ocurrir aumento del deterioro en la articulación.

En la inyección intra-articular debe evitarse sobredistensión de la cápsula de la articulación y deposición del esteroide a lo largo del trayecto de la aguja, ya que esto conlleva a una atrofia subcutánea.

Los corticosteroides no deben ser inyectados en articulaciones inestables. La inyección intra-articular repetida en algunos casos puede resultar en inestabilidad de la articulación. En casos seleccionados, particularmente al administrar inyecciones repetidas, se sugiere hacer seguimiento con rayos X.

Raramente ha ocurrido un aumento del malestar en la articulación. Un aumento marcado en el dolor acompañado por hinchazón local, restricción posterior del movimiento de la articulación, fiebre y malestar, son sugestivos de una artritis séptica. Si aparecen estas complicaciones y se confirma el diagnóstico de artritis séptica, debe suspenderse la administración de la triamcinolona acetónido y debe instituirse la terapia antimicrobiana inmediatamente y continuarse por 7 a 10 días después de que haya desaparecido toda evidencia de infección. Es necesario un examen apropiado de cualquier fluido presente en la articulación para excluir un proceso séptico. Por lo tanto, debe evitarse la inyección de un esteroide dentro de una articulación infectada previamente. La inyección repetida

en tendones inflamados ha sido seguida por la ruptura del tendón. Por consiguiente, esto debe evitarse también.

Puede ocurrir edema en presencia de enfermedad renal con una velocidad de filtración glomerular fija o reducida.

Durante la terapia prolongada, es esencial una ingesta adecuada de proteína para contrarrestar la tendencia a una pérdida de peso gradual, asociada algunas veces con un balance negativo de nitrógeno, atrofia y debilidad de los músculos esqueléticos.

También pueden ocurrir irregularidades menstruales en el tratamiento con corticosteroides. Se ha observado sangrado vaginal en las mujeres postmenopáusicas. Cualquier sangrado inesperado o un cambio significativo en la hemorragia por privación deben generar una mayor investigación.

En la úlcera péptica, la recurrencia puede ser asintomática hasta que ocurra perforación o hemorragia. La terapia a largo plazo con adrenocorticoide puede producir hiperacidez o úlcera péptica, por lo tanto se recomienda una terapia antiúlceras.

Nuevos efectos adversos:

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. 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 hipertiroides. 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 cardiaca 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 cardiaca 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.

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:

- Modificación de precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Información para prescribir versión CCDS 09 Julio 2016

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones específicas de la clase de droga

El uso prolongado de corticosteroides puede producir cataratas subcapsulares posteriores o glaucoma, con posible deterioro del nervio óptico. El uso prolongado también puede aumentar la probabilidad de infecciones oculares secundarias.

Dosis promedio o mayores de la hidrocortisona o de la cortisona pueden producir elevación de la presión sanguínea, retención de agua y sal e incrementada excreción de potasio. Estos efectos ocurren menos probablemente con los derivados sintéticos, excepto al ser usados en dosis más grandes; puede requerirse restricción de la sal en la dieta y suplemento de potasio. Todos los corticosteroides aumentan la excreción del calcio, que puede asociarse con una osteoporosis o con el agravamiento de una osteoporosis preexistente.

Los corticosteroides pueden enmascarar algunos signos de infección y pueden aparecer nuevas infecciones durante su uso. Al usar los corticosteroides puede haber resistencia reducida o incapacidad de localizar una infección. Además, los pacientes que reciben drogas inmunosupresoras, incluyendo los corticosteroides, son más susceptibles a infecciones que quienes no toman estas drogas. Además,

la varicela y rubéola pueden tener un curso más serio o aún fatal en pacientes tratados con corticosteroides. En tales niños o adultos que reciben corticosteroides que no habían tenido estas enfermedades, debe tenerse cuidado particular para evitar su exposición. Si se ha expuesto, la terapia con inmunoglobulina varicela zoster (VZIG, por sus siglas en inglés) o con inmunoglobulina intravenosa combinada (IVIG, por sus siglas en inglés), según sea apropiada, puede estar indicada. Si se desarrolla varicela o herpes zoster puede considerarse el tratamiento con agentes antivirales. De forma similar, deben usarse los corticosteroides con mucha precaución en pacientes infectados por Strongyloides (lombrices intestinales) porque la inmunosupresión inducida por el corticosteroide puede llevar a hiperinfección con el Strongyloides y diseminación con una migración extendida de larvas, acompañada con frecuencia por enterocolitis severa y septicemia Gram-negativa potencialmente fatal.

Los pacientes no deben ser vacunados ni inmunizados mientras están en terapia con corticosteroides, especialmente a altas dosis, debido a una carencia de la respuesta del anticuerpo, predisponiendo a complicaciones médicas, particularmente las neurológicas.

Han ocurrido raros casos de reacciones anafilactoides en pacientes que reciben terapia con corticosteroide parenteral. Deben tomarse medidas apropiadas de precaución antes de la administración, especialmente en pacientes con una historia de alergia a cualquier droga.

A menos que se administre una inyección intramuscular profunda, es probable que ocurra atrofia local. Debido a la incidencia significativamente más alta de atrofia local cuando se inyecta el producto en el área deltoide, este sitio de inyección debe evitarse en favor del área del glúteo.

Puede ocurrir insuficiencia adrenocortical inducida por la droga durante el tratamiento con corticosteroides y persistir por meses después de discontinuar la terapia. Por consiguiente, en cualquier situación de estrés tal como trauma, cirugía o enfermedad severa que ocurra durante este período, debe reinstituirse la terapia hormonal. Puesto que la secreción mineralocorticoide puede deteriorarse, debe administrarse simultáneamente sal y/o mineralocorticoide.

Existe un marcado efecto del corticosteroide en pacientes con hipotiroidismo y en pacientes con cirrosis.

Los corticosteroides se deben usar con precaución en pacientes con herpes ocular simple, debido a posible perforación de la córnea.

Al usarse los corticosteroides pueden aparecer alteraciones psiquiátricas. Estas alteraciones incluyen insomnio, depresión (algunas veces severa), euforia,

cambios de humor, síntomas psicóticos y cambios en la personalidad. También pueden agravarse la inestabilidad emocional preexistente o la psicosis con los corticosteroides. El uso de drogas antidepresivas no alivia y puede exacerbar las alteraciones mentales inducidas por el adrenocorticoide.

Los corticosteroides deben ser usados con precaución en las siguientes condiciones: colitis ulcerativa no específica si existe una probabilidad de perforación, absceso u otra infección piogénica; diverticulitis, anastomosis intestinal reciente, úlcera péptica latente o activa, insuficiencia renal, glomerulonefritis aguda, nefritis crónica, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, tromboflebitis, tromboembolismo, osteoporosis, exantema, carcinoma metastásico, miastenia grave.

La inyección intra-articular de un corticosteroide puede producir efectos sistémicos o efectos locales. La inyección inadvertida de la suspensión en los tejidos blandos que rodean la articulación puede llevar también a la ocurrencia de efectos sistémicos y es la causa más común de fracaso en lograr los resultados locales deseados.

Después de la terapia intra-articular con esteroide, los pacientes deben ser advertidos específicamente de evitar sobreuso de las articulaciones en las que se ha obtenido un beneficio sintomático. Por otra parte, puede ocurrir aumento del deterioro en la articulación.

En la inyección intra-articular debe evitarse sobredistensión de la cápsula de la articulación y deposición del esteroide a lo largo del trayecto de la aguja, ya que esto conlleva a una atrofia subcutánea.

Los corticosteroides no deben ser inyectados en articulaciones inestables. La inyección intra-articular repetida en algunos casos puede resultar en inestabilidad de la articulación. En casos seleccionados, particularmente al administrar inyecciones repetidas, se sugiere hacer seguimiento con rayos X.

Raramente ha ocurrido un aumento del malestar en la articulación. Un aumento marcado en el dolor acompañado por hinchazón local, restricción posterior del movimiento de la articulación, fiebre y malestar, son sugestivos de una artritis séptica. Si aparecen estas complicaciones y se confirma el diagnóstico de artritis séptica, debe suspenderse la administración de la triamcinolona acetónido y debe instituirse la terapia antimicrobiana inmediatamente y continuarse por 7 a 10 días después de que haya desaparecido toda evidencia de infección. Es necesario un examen apropiado de cualquier fluido presente en la articulación para excluir un proceso séptico. Por lo tanto, debe evitarse la inyección de un esteroide dentro de una articulación infectada previamente. La inyección repetida en tendones

inflamados ha sido seguida por la ruptura del tendón. Por consiguiente, esto debe evitarse también.

Puede ocurrir edema en presencia de enfermedad renal con una velocidad de filtración glomerular fija o reducida.

Durante la terapia prolongada, es esencial una ingesta adecuada de proteína para contrarrestar la tendencia a una pérdida de peso gradual, asociada algunas veces con un balance negativo de nitrógeno, atrofia y debilidad de los músculos esqueléticos.

También pueden ocurrir irregularidades menstruales en el tratamiento con corticosteroides. Se ha observado sangrado vaginal en las mujeres postmenopáusicas. Cualquier sangrado inesperado o un cambio significativo en la hemorragia por privación deben generar una mayor investigación.

En la úlcera péptica, la recurrencia puede ser asintomática hasta que ocurra perforación o hemorragia. La terapia a largo plazo con adrenocorticoide puede producir hiperacidez o úlcera péptica, por lo tanto se recomienda una terapia antiúlcer.

Nuevos efectos adversos:

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. 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 cardiaca 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 cardiaca 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.

3.7. RESPUESTA A REVISIONES DE OFICIO

3.7.1 SEROXAT 20 mg TABLETAS

Expediente : 218588
 Radicado : 2013003262
 Fecha : 16/01/2013
 Fecha CRC : 03/10/2016
 Interesado : Grupo de Registros Sanitario

Composición: Paroxetina clorhidrato hemihidrato (equivalente a paroxetina base) 20mg. Tableta.

Forma Farmacéutica: Tableta.

Indicaciones: Tratamiento alternativo de la depresión. Prevención de recaídas en la depresión, en el desorden obsesivo compulsivo, en el desorden de pánico y en el desorden de ansiedad social / fobia social. Coadyuvante en el manejo del stress post-traumático.

Contraindicaciones y Advertencias: Embarazo y lactancia, niños menores de 12 años, hipersensibilidad a la paroxetina, enfermedad hepática y renal, uso concomitante con inhibidores de la MAO o por lo menos 14 días después de su retiro, pacientes que reciben concomitantemente litio, pacientes que requieren ánimo vigilante, no ingerir alcohol.

El Grupo de Registros Sanitario solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto final para el llamado a Revisión de oficio del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 38 del 2012, numeral 3.7.23., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora da por terminado el llamado a Revisión de Oficio para el producto de la referencia.

3.7.2 ACTEMRA® CONCENTRADO PARA INFUSION 200

Expediente : 20002627
 Radicado : 2014032506
 Fecha : 21/03/2014
 Fecha CRC : 03/10/2016
 Interesado : Grupo de Registros Sanitario

Composición: Cada vial X 10mL contiene 200mg de Tocilizumab (recombinación Genética)

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable.

Indicaciones: Tocilizumab, en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de artritis reumatoidea activa moderada a severa en pacientes adultos que respondieron en forma inadecuada o que fueron intolerantes a terapia previa con uno o más modificadores de la enfermedad o antagonistas del factor de necrosis tumoral. En estos pacientes tocilizumab puede darse como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato, o cuando no puede continuarse el tratamiento con metotrexato. Tratamiento de la artritis idiopática juvenil sistémica (aijs) en pacientes de 2 años o más, como monoterapia o en combinación con metotrexato (mtx).

Tocilizumab, en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de artritis idiopática juvenil poliarticular (aijp) en pacientes de dos o mas años de edad que hayan respondido de manera insuficiente al tratamiento previo con metotrexato. Puede

administrarse en monoterapia en caso de intolerancia al metrotexato o cuando sea inconveniente proseguir el tratamiento con el mismo.

Contraindicaciones y Advertencias: Hipersensibilidad al medicamento y a sus excipientes, insuficiencia renal, hepática, embarazo, lactancia y niños menores de 18 años.

El Grupo de Registros Sanitario solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto final para el llamado a Revisión de oficio del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 53 de 2013, numeral 3.6.1., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora da por terminado el llamado a Revisión de Oficio para el producto de la referencia.

3.7.3 FLOLAN® INYECTABLE 1,5 mg

Expediente : 19919673
 Radicado : 2014035168
 Fecha : 27/03/2014
 Fecha CRC : 27/10/2016
 Interesado : Grupo de Registros Sanitario

Composición: Epoprostenol sodico equivalente a epoprostenol 1,50000 mg VIAL

Forma Farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Diálisis renal: el uso de flolan se indica en la diálisis renal cuando el uso de heparina conlleve a un alto riesgo de ocasionar o agravar el sangrado, o cuando el uso de heparina se contraindique por otro motivo. Hipertensión arterial pulmonar: flolan está indicado en la hipertensión arterial pulmonar (pah por sus siglas en inglés) con el fin de mejorar la capacidad para el ejercicio. Los estudios en los que se estableció la eficacia incluyeron predominantemente pacientes con sintomatología clase funcional iii-iv de la oms y pah de etiología idiopática o hereditaria o pah asociada a enfermedad de tejido conectivo.

Contraindicaciones y Advertencias: Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco. pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva secundaria a una

disfunción ventricular izquierda grave. no debería ser utilizado de forma crónica en los pacientes que desarrollan un edema pulmonar durante el periodo de ajuste de la dosis. se debe tener cuidado en evitar la extravasación durante su administración y el consiguiente riesgo de lesión tisular. Es recomendable efectuar una monitorización estándar de la actividad anticoagulante en pacientes que reciben simultáneamente fármacos anticoagulantes.

precauciones se han comunicado elevaciones en las concentraciones séricas de glucosa

El Grupo de Registros Sanitario solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir verificar la presencia o no del principio activo por el cual se realiza el Llamado a Revisión y posteriormente determinar si se debe acoger al llamado a Revisión de Oficio.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 43 de 2013, numeral 3.6.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora da por terminado el llamado a Revisión de Oficio para el producto de la referencia.

Adicionalmente, la Sala espera una actualización sobre la información relacionada con el producto de la referencia en lo relacionado con el desprendimiento de partículas por parte del fabricante.

3.7.4 DICLOFENACO RETARD

Expediente : 19986823
 Radicado : 2014153170
 Fecha : 24/11/2014
 Fecha CRC : 27/10/2016
 Interesado : Grupo de Registros Sanitario

Composición: Diclofenaco sódico (pellets de liberación prolongada al 40%) 100,00000 mg capsula conteniendo granulos gastroresistentes

Forma Farmacéutica: Cápsula de liberación prolongada

Indicaciones: Analgésico, Antiinflamatorio No Esteroide

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

El Grupo de Registros Sanitario solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto final para el llamado a Revisión de oficio del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 12 de 2014, numeral 3.6.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora da por terminado el llamado a Revisión de Oficio para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que se trata de un producto gastroresistente.

3.7.5 TASIGNA 200 mg CAPSULAS

Expediente : 19988218
 Radicado : 2014035163
 Fecha : 27/03/2014
 Fecha CRC : 29/09/2016
 Interesado : Dirección De Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada capsula contiene nilotinib clorhidrato monohidratado 220,6 mg equivalente a nilotinib base anhidra 200 mg.

Forma Farmacéutica: Capsula Dura

Indicaciones: Tratamiento de la fase crónica y acelerada de la leucemia mieloide crónica asociada al cromosoma filadelfia (ph positivo), en pacientes adultos con resistencia o intolerancia a por lo menos un tratamiento previo que incluya imatinib.

Contraindicaciones y Advertencias: Embarazo y lactancia; menores de 18 años y mayores de 65 años. Precauciones: insuficiencia renal y hepática y alteraciones cardiacas del ritmo; se requieren chequeos hematológicos periódicos; no se debe administrar concomitantemente con inhibidores o inductores de la cyp3a4.

El Grupo de Registros Sanitarios solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora concepto final para el llamado a revisión de oficio.

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.

3.15. PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

3.15.1 RADICADO 2016036284 / 2016122241 / 2016090671

Expediente : 20107112
Fecha : 02/09/2016

Protocolo : EMR 100070-008 “Ensayo de fase III, abierto, multicéntrico de avelumab (MSB0010718C) como tratamiento de tercera línea de adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica no resecable, recurrente o metastásico”

Patrocinador: Merck KGaA
Organización de Investigación por Contrato (CRO): Quintiles Colombia Ltda.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016008943, emitido mediante Acta No. 13 de 2016, numeral 3.15.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del protocolo de la referencia.

Especialidad del protocolo : Oncología
Producto en investigación : Avelumab (También conocido como MSB0010718C)
Forma farmacéutica : Concentrado estéril para solución para administración intravenosa
Indicación propuesta : Tratamiento de tercera línea de adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica no resecable, recurrente o metastásico.

Del mismo modo, solicita a la Sala aprobar la exportación de muestras biológicas e importación de suministros necesarios para el desarrollo del protocolo de la referencia.

Producto de investigación (medicamento), comparadores y/o placebo:

CÓDIGO/NOMBRE DEL MEDICAMENTO	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN	CANTIDAD
-------------------------------	------------------	--------------------	---------------	----------

MSB0010718C (anti-PDL1)	MSB0010718C	Concentrado para solución para infusión	10ml vial (20 mg/ml)	174
Irinotecan	Irinotecan	Concentrado para solución para infusión	100mg/5ml vial	77
Paclitaxel	Paclitaxel	Concentrado para solución para infusión	100mg/16.7ml vial	58

Para tal fin se adjunta la siguiente información:

1. Comprobante de pago al Invima.
2. Formato ASS-RSA-FM046 (Lista de Verificación) Diligenciado.
3. Carta de delegación de Merck KGaA a Quintiles Colombia Ltda., para el protocolo de la referencia.
4. Formato ASS-RSA-FM055, debidamente diligenciado.
5. Carta de aprobación del protocolo de la referencia y del equipo de investigación por parte del comité de ética institucional con fecha Febrero 19 de 2016.
6. Protocolo EMR 100070-008 (En Español) Versión 3.0 Octubre 22 de 2015.
7. Protocolo EMR 100070-008 (En Ingles) Versión 3.0 Octubre 22 de 2015
8. Tarjeta de apoyo médico de emergencia V 1.0 de fecha 18 Septiembre de 2015
9. Formulario de Consentimiento Informado Principal Versión Master para Colombia 1.0 de 04 de Noviembre de 2015 y formato ASS-RSA-FM048 correspondiente.
10. Formulario de Consentimiento Informado de Farmacogenética Versión Master para Colombia 1.0 de 04 de Noviembre de 2015 y formato ASS-RSA-FM048 correspondiente.
11. Formulario de Consentimiento Informado para la Pareja embarazada Versión Master para Colombia 1.0 de 04 de Noviembre de 2015 y formato ASS-RSA-FM048 correspondiente.
12. Certificado de Póliza de Seguro para el Protocolo.
13. Presupuesto del estudio.

14. Manual del Investigador en español Versión 4.0 de Julio 15 de 2015
15. Formato ASS-RSA-FM050 debidamente diligenciado; con los siguientes anexos.
16. Carta de aprobación del protocolo de la referencia y del equipo de investigación por parte del comité de ética institucional con fecha Febrero 19 de 2016.
17. Formato ASS-RSA-FM051 debidamente diligenciado y con los siguientes anexos:
 - Hoja de Vida del Dr. Carlos Augusto Rojas Diaz:
 - Copia de la Cedula de Ciudadanía.
 - Copia de la Licencia Médica.
 - Copia del Diploma y acta de grado de pregrado.
 - Copia del Diploma y acta de grado de posgrado
 - Copia de certificado de entrenamientos en BPC.
 - Carta de adherencia a la declaración de Helsinki firmada por el Investigador.
18. Carta de aprobación del protocolo de la referencia y del equipo de investigación por parte del comité de ética institucional con fecha Febrero 19 de 2016.
19. Formato de Presentación de estudios de Estabilidad ASS-RSA-FM088
20. Resumen de estudios de estabilidad que soportan la vida útil propuesta del medicamento en investigación.
21. Certificados de análisis del producto de Investigación
22. Documentos relacionados con la certificación en BPM para la planta fabricante del medicamento de investigación.
23. SmPC, Certificados de Análisis y Certificado de BPM para la planta fabricante de los comparadores para el protocolo de la referencia.
24. Etiquetas del producto de Investigación y comparadores.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 13 de 2016 Segunda Parte, numeral 3.15.3., y previo concepto favorable del Comité de Ética en Investigación; la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar el protocolo de la referencia con los documentos de soporte relacionados competencia de la Sala.

Especialidad del protocolo : Oncología

Producto en investigación : Avelumab (También conocido como MSB0010718C)

Forma farmacéutica : Concentrado estéril para solución para administración intravenosa

Indicación propuesta : Tratamiento de tercera línea de adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica no resecable, recurrente o metastásico.

Adicionalmente ésta Sala considera adecuadas las cantidades de medicamento y demás suministros listados con radicado número 2016036284 para los asuntos relacionados con el protocolo de la referencia, y está de acuerdo con la información relacionada sobre las muestras biológicas a exportar únicamente relacionadas con el protocolo de la referencia.

Se informa que la documentación relacionada, se remite al Grupo de Programas Especiales – Buenas Prácticas Clínicas de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, para lo de su competencia.

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 3.3. al 3.15., 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 25 de Noviembre de 2016, 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

LUZ HELENA FRANCO CHAPARRO

**Secretaria Técnico de la Sala Especializada de Medicamentos
y Productos Biológicos de la Comisión Revisora**