

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 26

SESIÓN ORDINARIA - VIRTUAL

13 Y 14 DE OCTUBRE DE 2016

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
No aplica
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS
 - 3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES
 - 3.7. RESPUESTAS A REVISIÓN DE OFICIO
 - 3.8. RECURSOS DE REPOSICIÓN
 - 3.12. ACLARACIONES
 - 3.13. INSERTOS
 - 3.14. INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR
 - 3.16. UNIFICACIONES

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. 22 Primera parte de 2016 SEMPB
Acta No. 22 Segunda parte de 2016 SEMPB
Acta No. 23 de 2016 SEMPB

2. TEMAS A TRATAR

3.2 ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS

3.2.1. PRAZENTOL 10 mg TABLETA ORODISPERSABLE

Expediente : 20103195
Radicado : 2015164713 / 2015169940 / 2016033211 / 2016096125
Fecha : 18/07/2016
Interesado : Altadis Farmacéutica S.A.S.

Composición: Cada tableta orodispersable contiene 10 mg de Aripiprazol

Forma farmacéutica: Oral

Indicaciones: Tratamiento de la esquizofrenia en pacientes adultos y adolescentes mayores de 15 años; tratamiento de episodios maniacos moderados a severos en el Desorden Bipolar I y para la prevención de un episodio maniático recurrente en adultos que experimentan predominantemente episodios maniáticos y cuyos episodios maniacos respondieron a tratamiento con Aripiprazol; tratamiento de hasta 12 semanas de episodios maniáticos moderados a severos en el Desorden Bipolar I en adolescentes mayores de 13 años

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes contenidos en el producto.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016005795 emitido mediante Acta No. 08 de 2016, numeral 3.2.2. Con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad para Abilify - Aripiprazol Tabletas Orodispersables por 10 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 08 de 2016, numeral 3.2.2., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar el estudio de bioequivalencia para el producto Aripiprazol 10 mg tableta orodispersable (Prazentol orodispersable 10 mg) fabricante Atlantic Pharma-Produções Farmacêuticas, S.A., frente al medicamento de referencia Abilify 10 mg tableta orodispersable de Bristol-Myers Squibb S.r.l.

3.2.2. TAMOXIFEN TECNIMEDE S.A.

Expediente : 20103375
Radicado : 2015166218 / 2016101686
Fecha : 28/07/2016
Interesado : Altadis Farmacéutica S.A.S
Fabricante : Lab Zeneca Farma S.A.

Composición: Cada tableta contiene 30.34 mg de Tamoxifeno citrato

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

El Tamoxifeno citrato es un antiestrógeno utilizado en el tratamiento paliativo de cáncer de mama avanzado, y como un coadyudante terapéutico después de una mastectomía. También es utilizado en el tratamiento de infertilidad ovulatoria ya que también puede actuar a nivel de hipófisis-hipotálamo, incrementando la secreción de gonadotropinas.

Contraindicaciones:

Al igual que con otros estrógenos, existen evidencias de un riesgo incrementado de eventos tromboembólicos, incluyendo una trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) durante el tratamiento con tamoxifen. Si además se utilizan otros fármacos quimioterápicos, el riesgo puede aumentar. Por lo tanto, el tamoxifen está

contraindicado en mujeres que requieran un tratamiento anticoagulante a base de warfarina o en mujeres con historia de trombosis o embolia pulmonar.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016006529, emitido en el Acta No 10 de 2016, numeral 3.2.6, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del Estudio de Bioequivalencia para Tamoxifeno Tabletas 20 mg.

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.

3.2.3 BLIXIE 20 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20103196
Radicado : 2015164729 / 2016101687
Fecha : 28/07/2016
Interesado : Altadis Farmacéutica S.A.S
Fabricante : Tecnimed S.A.

Composición: Cada comprimido contiene 20 mg de leflunomida

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

Indicaciones: Leflunomida está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa como un “fármaco antirreumático modificador de la enfermedad” (FARME),

El tratamiento reciente o concomitante con FARMES hepatotóxicos o hematotóxicos (por ejemplo, metotrexato) puede producir un aumento del riesgo de aparición de reacciones adversas graves; por tanto, en estos casos, el inicio del tratamiento con leflunomida debe considerarse en función del balance beneficio/riesgo.

Más aún, el sustituir leflunomida por otro FARME sin realizar el procedimiento de lavado, puede incrementar el riesgo de aparición de reacciones adversas graves incluso durante un largo período de tiempo después del cambio

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo (especialmente con historial previo de síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme) o a alguno de los excipientes incluidos

- Pacientes con insuficiencia hepática.
- Pacientes con estados de inmunodeficiencia grave, por ejemplo, SIDA.

- Pacientes con afectación significativa de la función de la médula ósea o con anemia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia importante debida a causas distintas de la artritis reumatoide.
- Pacientes con infecciones graves.
- Pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave, debido a que la experiencia clínica de la que se dispone en este grupo de pacientes es insuficiente.
- Pacientes con hipoproteinemia grave, por ejemplo en el síndrome nefrótico.
- Mujeres embarazadas o mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con leflunomida y después de finalizar el mismo mientras los niveles plasmáticos del metabolito activo estén por encima de 0,02 mg/l. Antes de iniciar el tratamiento con leflunomida, debe descartarse el embarazo.
- Mujeres que se encuentren en periodo de lactancia.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016006528, emitido mediante Acta No. 08 de 2016, numeral 3.2.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del estudio clínico y los perfiles de disolución para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 08 de 2016, numeral 3.2.2., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de la referencia considerando que los soportes allegados en la prueba de selectividad son insuficientes.

Adicionalmente, la Sala no recomienda aceptar los perfiles de disolución para la concentración de 10 mg por cuanto no se realizó a los tres pH 1,2, 4,5 y 6,8.

3.2.4 PERLARA

Expediente : 20113170
Radicado : 2016108683
Fecha : 09/08/2016
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.
Fabricante : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición: Cada cápsula contiene 250 mg de temozolamida

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones:

Tratamiento del glioblastoma multiforme en pacientes con:

- Diagnóstico nuevo, concomitantemente con radioterapia. Posteriormente coadyuvante como monoterapia.
- Recurrencia o progresión: Niños de tres años en adelante, adolescentes y pacientes adultos con gliomas malignos, glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico con recurrencia o progresión posterior a la terapia estándar con un régimen que contengan nitrosoureas y procarbazona.

Primera línea de tratamiento en metástasis por melanoma maligno avanzado

Contraindicaciones: La temozolomida está contraindicada en pacientes con antecedentes de reacción de hipersensibilidad (por ejemplo, urticaria, reacciones alérgicas incluyendo anafilaxis, necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson) a cualquiera de sus componentes. La temozolomida también está contraindicada en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a dacarbazina. Embarazo y lactancia. Mielosupresión severa.

Advertencias:

Mielosupresión: Puede aparecer mielosupresión durante el tratamiento que incluye pancitopenia prolongada, con probabilidad de anemia aplásica, la cual se asocia a alta mortalidad. Por lo anterior se recomienda que los pacientes deben tener un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) mayor o igual a $1,5 \times 10^9/L$ y de plaquetas mayor o igual a $100 \times 10^9/L$. Se debe hacer recuento sanguíneo completo al día 22 (21 días después de la primera dosis) y luego semanal, evaluando que el RAN esté por encima de $1,5 \times 10^9/L$ y el recuento de plaquetas sea superior a $100 \times 10^9/L$. Los pacientes geriátricos y las mujeres tienen mayor riesgo de mielosupresión.

Síndrome mielodisplásico: se han reportado casos de síndrome mielodisplásico y neoplasias secundarias.

Neumonía por Pneumocystis: Es necesaria la profilaxis para *Pneumocystis carinii* en pacientes con diagnóstico nuevo de glioblastoma multiforme y que reciben tratamiento con temozolomida y radioterapia concomitante en regímenes de 42 días. En el mismo sentido todos los pacientes que reciben terapia prolongada con temozolomida y esteroides deben ser supervisados por un mayor riesgo de Neumonía por *Pneumocystis carinii*.

Pruebas de laboratorio: Todo paciente que reciba terapia combinada de Temozolamida y Radioterapia debe tener un hemograma completo antes de, y semanalmente durante el tratamiento.

En pacientes con ciclos de 28 días, debe hacerse recuento sanguíneo completo al día 22 (21 días después de la primera dosis) y luego semanal, evaluando que el RAN esté por encima de $1,5 \times 10^9 / L$ y el recuento de plaquetas sea superior a $100 \times 10^9 / L$.

Hepatotoxicidad: Han sido reportados casos graves y fatales.

Realizar pruebas de función hepática: al inicio, a la mitad del primer ciclo, antes de cada ciclo, y dos a cuatro semanas después de la última dosis.

Embarazo y lactancia: Contraindicado absolutamente.

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia para el comparador de referencia. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre el medicamento test y el de referencia es de 5% y si bien es cierto temozolamida puede optar a bioexención, la presencia del manitol dentro de la formulación hace necesaria la realización de un estudio in vivo frente al producto de referencia.

Adicionalmente, se considera que el interesado debe indicar por qué para la prueba de solubilidad sólo se realizó una única determinación a cada pH, siendo lo recomendado mínimo tres determinaciones a cada pH y qué lote corresponde los resultados de la prueba de disolución, en atención a que en el estudio se relacionan tres lotes diferentes.

Por último, la Sala considera que el interesado debe indicar los folios de los cromatogramas a los cuales corresponde los datos de las tablas 5-8 y aclarar quién es el patrocinador del estudio, ya que aparece la Universidad de la Sabana y Synthesis S.A.S.

3.2.5 VIORREVER

Expediente : 20106128

Radicado : 2016024062 / 2016110577

Fecha : 12/08/2016
Interesado : Laboratorios Expofarma S. A.
Fabricante : Laboratorios Richmond S.A.C.I.F

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 600 mg de Efavirenz

Forma Farmaceutica: Comprimidos recubiertos

Indicaciones: Tratamiento combinado antiviral de adultos, adolescentes y niños infectados con el VIH-1.

Contraindicaciones: Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa a cualquiera de sus componentes. No deberá ser administrado concomitantemente con terfenadina, astemizol, cisaprida, midazolam, triazolam, pimozida o bepridil porque la competencia por la CYP3A4 del efavirenz podría resultar en inhibición del metabolismo de estos fármacos, y crear el potencial de eventos adversos serios y/o amenazantes para la vida (ej. Arritmias cardíacas, sedación prolongada o depresión respiratoria). No debe ser administrado concomitantemente con voriconazol, porque el efavirenz disminuye significativamente la concentración plasmática del voriconazol mientras que el voriconazol también incrementa significativamente la concentración plasmática del efavirenz. No debe ser utilizado como único agente para tratar el VIH o agregado como un único agente a un régimen que esté fallando.

La terapia deberá ser siempre iniciada en combinación con uno o más agentes antirretrovirales a los cuales el paciente no ha sido expuesto previamente. La elección de nuevos agentes antirretrovirales para ser usados en combinación con efavirenz deberá tomar en potencial para resistencia cruzada viral. Virus resistentes emergen rápidamente cuando Efavirenz es administrado como monoterapia. Debe evitarse el embarazo en mujeres que usan Efavirenz.

Efavirenz 600 mg debe ser tomado con otros medicamentos que actúan contra el virus de VIH. Si el tratamiento con Efavirenz 600 mg es iniciado porque su tratamiento actual no ha impedido la multiplicación del virus, otro medicamento que usted no ha tomado anteriormente debe ser iniciado al mismo tiempo. Usted puede seguir transmitiendo el VIH cuando esté tomando este medicamento, por lo que es importante tomar precauciones para evitar infectar a otras personas, ya sea por contacto sexual o transferencia de sangre. Este medicamento no constituye una cura para la infección de VIH, y usted podrá seguir desarrollando infecciones u otras enfermedades asociadas con la enfermedad de VIH.

- Si tiene un historial de enfermedad mental, incluyendo depresión o adicción a sustancias tóxicas o alcohol.

- Si tiene un historial de convulsiones (crisis o ataques epilépticos).
- Si usted tiene un historial de enfermedad hepática, incluyendo la hepatitis crónica activa.
- Signos de mareo, dificultad para dormir, somnolencia, dificultad para concentrarse o sueños anormales.
- Cualquier signo de rash cutáneo.
- Cualquier signo de inflamación o infección.
- Cambios en la grasa corporal.
- Problemas con los huesos.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016007698, emitido mediante Acta No. 14 de 2016, numeral 3.2.10., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Estudio farmacocinético.
- Inserto allegado mediante Radicado No. 2016024062, con fecha de la última revisión: 23/02/2016.
- Información para prescribir allegada mediante Radicado No. 2016024062, con fecha de la última revisión: 23/02/2016.

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

3.2.6 DEMULIN® ER 0.4

Expediente : 20011017
Radicado : 2016111196
Fecha : 12/08/2016
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada capsula de liberación prolongada contiene 0.4mg de Clorhidrato de Tamsulosina

Forma Farmaceutica: Capsula de liberación prolongada

Indicaciones: Tratamiento de los síntomas funcionales de la hiperplasia prostática benigna.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al producto, historias de hipotensión ortostática, insuficiencia hepática grave. Antes de iniciar el tratamiento el paciente debe ser

sometido a examen médico a fin de excluir la presencia de otras patologías que puedan originar los mismos síntomas que la hiperplasia prostática benigna. Antes del tratamiento y posteriormente a intervalos regulares debe procederse a la exploración por tacto rectal y en caso de necesidad a determinación del antígeno específico de la próstata.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de Bioequivalencia del Medicamento Demulin® (Cápsulas de liberación prolongada que contienen Clorhidrato de Tamsulosina 0.40mg) comparado con el medicamento de referencia: Flomax® (Cápsulas de liberación prolongada que contienen Clorhidrato de Tamsulosina 0.40mg) fabricado por Boehringer Ingelheim, USA.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar el estudio en condiciones posprandiales, ya que solo se adjuntó el estudio en ayuno de acuerdo con lo establecido en la resolución 1124 de abril de 2016, además allegar la fórmula cualicuantitativa del producto test y el certificado del análisis del producto referencia FLOMAX, (efectuado por el interesado), en el cual se evidencie la potencia y la uniformidad de contenido.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar justificación de la modificación al protocolo en cuanto al tiempo de muestreo 72 horas, porque solo se presentan resultados hasta las 24 horas, aclarar por qué realizan la validación de la metodología analítica posterior a la etapa clínica (porque la validación presentada es con fecha mayo 2012 (folio 739) y la fase clínica fue en marzo de 2012), teniendo en cuenta que si bien se adjunta validaciones retrospectivas estas tienen modificaciones frente a la técnica empleada.

Por último, el interesado debe allegar la información de la disolución completa puesto que mencionan el uso de polisorbato 80, pero no se evidencia la preparación del mismo ni la concentración. Allegar cromatogramas de la prueba de selectividad en las diferentes condiciones a las que se somete la muestra (ejemplo tiempo cero, condición con temperatura y tiempo de almacenamiento). Se le recuerda que los cromatogramas allegados deben corresponder al 20% del total de ellos. Allegar información post comercialización para el producto en estudio donde se evidencie análisis del recuento de espermatozoides y el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.

3.2.7 GLUICON TABLETAS 5 mg

Expediente : 19913336
Radicado : 2015123217
Fecha : 2016/08/04
Interesado : Bluepharma Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 5 mg de glibenclamida.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Hipoglicemiante.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Disfunción hepática, renal o tiroidea severas. No debe ser usada en pacientes diabéticos insulino dependientes. Embarazo. No debe ingerirse bebidas alcohólicas.

El Grupo de Medicamento y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora de estudiar y aprobar los perfiles de disolución en cumplimiento, conforme a los conceptos de las actas 20/1998 (2.5.1), 41/2003 (2.5.5), 01/2004 (2.3.26), 57 de 2009 (2.11.14).

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.

3.2.8. TAMSULOSINA XR 0,4mg

Expediente : 20111463
Radicado : 2016086672
Fecha : 28/06/2016
Interesado : Procaps S.A.
Fabricante : Macleods pharmaceuticals Limited

Composición: Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 0.4mg de Tamsulosina Clorhidrato.

Forma farmacéutica: Cápsula dura de liberación prolongada

Indicaciones: Tratamiento de los síntomas funcionales de la hiperplasia prostática benigna.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a otros componentes del producto. Antecedentes de hipotensión ortostática. Insuficiencia hepática severa. No se debe administrar junto con inhibidores potentes del CYP3a4, por ejemplo, ketoconazol.

Advertencias:

Durante el tratamiento con Tamsulosina 0.4 mg, al igual que con otros bloqueantes alfa-1, se puede presentar una reducción en la presión arterial en casos individuales durante el tratamiento, lo que en casos muy raros puede llevar al síncope. A los primeros signos de hipotensión ortostática (mareo, vértigo, sensación de inestabilidad) es conveniente que el paciente se siente o acueste hasta que los síntomas hayan desaparecido.

Antes de iniciar el tratamiento con Tamsulosina 0,4 mg se debe examinar al paciente para excluir la presencia de otras condiciones que pueden causar los mismos síntomas que la hiperplasia prostática benigna. Se debe realizar un examen digital rectal y, en caso necesario, determinación del antígeno específico de próstata (PSA) antes del tratamiento y a intervalos regulares durante el mismo. Se debe encarar con precaución este tratamiento en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina de < 10 ml/min) ya que no se ha estudiado en estos pacientes. En algunos casos en pacientes tratados con tamsulosina se ha observado el síndrome de iris flácido intraoperatorio (IFIS [Intraoperative Floppy Iris Syndrome]: variante del síndrome de pupila pequeña) durante cirugía de cataratas y glaucoma. El IFIS puede aumentar el riesgo de complicación ocular durante la cirugía y posteriormente. La interrupción del tratamiento durante 1-2 semanas previas a la cirugía de cataratas o glaucoma se considera beneficiosa, pero el beneficio aún no se ha determinado. También se ha informado la presencia de IFIS en pacientes que habían interrumpido el tratamiento con tamsulosina mucho antes de la cirugía. No se recomienda el comienzo del tratamiento con tamsulosina en pacientes que van a someterse a una cirugía de cataratas o glaucoma. Durante la evaluación prequirúrgica los cirujanos y los equipos de oftalmólogos deben analizar si los pacientes programados para esa cirugía están o estuvieron en tratamiento con tamsulosina con el objeto tomar las medidas adecuadas para controlar el IFIS durante la cirugía. Se debe tener prudencia al combinar clorhidrato de tamsulosina con los inhibidores moderados del CyP3A4, como eritromicina

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar la siguiente información:

1. Estudio en condiciones posprandiales, ya que solo se adjuntó el estudio en ayuno, de acuerdo con lo establecido en la resolución 1124 de abril de 2016.
2. Allegar la formula cualicuantitativa del producto test.
3. Allegar el certificado del análisis del producto referencia FLOMAX, (efectuado por el interesado), en el cual se evidencie la potencia y la uniformidad de contenido.
4. Allegar justificación de la modificación al protocolo en cuanto al tiempo de muestreo 72 horas, porque solo se presentan resultados hasta las 24horas.
5. Aclarar por qué realizan la validación de la metodología analítica posterior a la etapa clínica (porque la validación presentada es con fecha mayo 2012 (folio 739) y la fase clínica fue en marzo de 2012). Si bien se adjunta validaciones retrospectivas estas tienen modificaciones frente a la técnica empleada.
6. En la información de la disolución mencionan el uso de polisorbato 80, pero no se evidencia la preparación del mismo ni la concentración, allegar la información completa.
7. Allegar cromatogramas de la prueba de selectividad en las diferentes condiciones a las que se somete la muestra. (ejemplo tiempo cero, condición con temperatura y tiempo de almacenamiento). Se le recuerda que los cromatogramas allegados deben corresponder al 20% del total de ellos.
8. Allegar información post comercialización para el producto en estudio donde se evidencie análisis del recuento de espermatozoides.
9. Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.

3.2.9. IBUPROFENO 600 mg

Expediente : 20109150
Radicado : 2016067399
Fecha : 20/05/2016
Interesado : Pfizer S.A.S
Fabricante : Pfizer Canada INC

Composición: Cada comprimido oblongo bicapa contiene 600 mg de ibuprofeno

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada

Indicaciones: Analgésico y antipirético

Contraindicaciones: No ingerir este producto si usted presenta: úlcera péptica recurrente o activa; sangrado gastrointestinal (GI), enfermedad intestinal inflamatoria activa (como enfermedad de Crohn o colitis), pólipos nasales (inflamación interna de la nariz) o manifestaciones alérgicas tales como asma, anafilaxia (reacción alérgica severa y repentina, potencialmente mortal), urticaria, rinitis (congestión nasal o goteo nasal posiblemente debido a alergias), erupción cutánea u otros síntomas alérgicos, deshidratación (pérdida importante de fluidos) debida a vómitos, diarrea o escasa ingesta de líquidos, diagnóstico de hipertensión arterial severa o padecimiento de arteriopatía coronaria severa; hepatopatía o nefropatía severa; lupus eritematoso sistémico o si está embarazada o lactando; si está consumiendo ácido acetilsalicílico (ASA) o cualquier otro medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE), lo que incluye cualquier otro producto con ibuprofeno; si presenta o ha presentado alergia/hipersensibilidad a ASA, ibuprofeno, otros salicilatos, u otros medicamentos AINE o cualquiera de sus ingredientes.

Advertencias: Antes de ingerir este producto consulte a su médico si padece lo siguiente: úlcera péptica actual o previa, diabetes, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, cardiopatía o enfermedad tiroidea, asma, nefropatía o hepatopatía, glaucoma, trastorno de coagulación sanguínea (como la hemofilia), cualquier otra enfermedad seria, o si está recibiendo atención médica por cualquier afección seria, está embarazada o lactando, o está tomando cualquier otro medicamento, incluidos los medicamentos de venta libre.

Administrar con cuidado en adultos mayores. El uso continuo y a largo plazo puede aumentar el riesgo de sufrir infarto de miocardio o evento cerebro vascular. Los efectos secundarios pueden minimizarse administrando la dosis mínima durante el menor período de tiempo. Consulte a su médico si la fiebre persiste por más de 3 días o el dolor persiste por más de 5 días.

Manténgase fuera del alcance de los niños. Este empaque contiene suficiente medicamento como para causarle daño a un niño. En caso de sobredosis, contacte a su médico o al Centro de Control Toxicológico inmediatamente, incluso si no presenta síntomas.

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

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

3.2.10. IBUPROFENO 600 mg, TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20109150
 Radicado : 2016060965
 Fecha : 06/05/2016
 Interesado : Pfizer S.A.S
 Fabricante : Pfizer Canadá INC.

Composición: Cada comprimido oblongo bicapa contiene ibuprofeno 600 mg (200 mg de liberación inmediata/400 mg de liberación prolongada).

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Analgésico y antipirético

Contraindicaciones:

No ingerir este producto si usted presenta: úlcera péptica recurrente o activa; sangrado gastrointestinal (GI), enfermedad intestinal inflamatoria activa (como enfermedad de Crohn o colitis), pólipos nasales (inflamación interna de la nariz) o manifestaciones alérgicas tales como asma, anafilaxia (reacción alérgica severa y repentina, potencialmente mortal), urticaria, rinitis (congestión nasal o goteo nasal posiblemente debido a alergias), erupción cutánea u otros síntomas alérgicos, deshidratación (pérdida importante de fluidos) debida a vómitos, diarrea o escasa ingesta de líquidos, diagnóstico de hipertensión arterial severa o padecimiento de arteriopatía coronaria severa; hepatopatía o nefropatía severa; lupus eritematoso sistémico o si está embarazada o lactando; si está consumiendo ácido acetilsalicílico (ASA) o cualquier otro medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE), lo que incluye cualquier otro

producto con ibuprofeno; si presenta o ha presentado alergia/hipersensibilidad a ASA, ibuprofeno, otros salicilatos, u otros medicamentos AINE o cualquiera de sus ingredientes

Precauciones y Advertencias:

Antes de ingerir este producto consulte a su médico si padece lo siguiente: úlcera péptica actual o previa, diabetes, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, cardiopatía o enfermedad tiroidea, asma, nefropatía o hepatopatía, glaucoma, trastorno de coagulación sanguínea (como la hemofilia), cualquier otra enfermedad seria, o si está recibiendo atención médica por cualquier afección seria, está embarazada o lactando, o está tomando cualquier otro medicamento, incluidos los medicamentos de venta libre.

Administrar con cuidado en adultos mayores. El uso continuo y a largo plazo puede aumentar el riesgo de sufrir infarto de miocardio o evento cerebro vascular. Los efectos secundarios pueden minimizarse administrando la dosis mínima durante el menor período de tiempo. Consulte a su médico si la fiebre persiste por más de 3 días o el dolor persiste por más de 5 días.

Manténgase fuera del alcance de los niños. Este empaque contiene suficiente medicamento como para causarle daño a un niño. En caso de sobredosis, contacte a su médico o al Centro de Control Toxicológico inmediatamente, incluso si no presenta síntomas

Reacciones adversas:

Dolor abdominal, acidez gástrica, náuseas Dolor abdominal, acidez gástrica, náuseas o vómitos, meteorismo, diarrea o estreñimiento, tinnitus o zumbido en los oídos, nerviosismo, insomnio, mareos o cualquier cambio en la visión, picazón, retención de líquidos, disnea, sibilancia, cualquier problema respiratorio u opresión en el pecho, urticaria, inflamación o picazón, erupciones cutáneas, enrojecimiento de la piel, ampollas, vómito con sangre, heces negras o con sangre, ictericia (ojos o piel de color amarillento a causa de problemas hepáticos).

Interacciones:

No ingerir este producto si está tomando:

- Dosis baja diaria de ASA (81 mg-325 mg) sin consultar a un médico. El ibuprofeno puede interferir con los beneficios preventivos del ASA.
- ASA u otro medicamento antiinflamatorio.

Consulte a su médico si está tomando otro medicamento (ya sea recetado o no) como cualquiera de los siguientes (NO es una lista completa):

Acetaminofén, anticoagulantes (diluyentes sanguíneos), digoxina, insulina y antidiabéticos orales, diuréticos, metotrexato, litio, medicamentos unidos proteínas que incluyen probenecid, tiroxina, antibióticos (como ciclosporina), fenitoína, corticosteroides o benzodiazepinas, otros medicamentos

AINE o medicamentos para la hipertensión arterial

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos ≥ 18 años: tomar 1 tableta cada 12 horas según necesidad. No ingerir más de 2 tabletas en 24 horas, a menos que el médico lo indique. No usar el medicamento durante más de 3 días para fiebre o más de 5 días para aliviar dolor. No consumir más de la dosis indicada ni más de 1 tableta a la vez.
No triturar, masticar ni disolver la tableta.

NO debe suministrarse a pacientes menores de 18 años de edad ya que NO se ha determinado su efectividad y seguridad

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta Libre

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

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir según CDS 1.0 de Febrero 12 de 2015
- Aprobación de Bioequivalencia

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.

3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.3.1. DAKLINZA® 60 mg TABLETAS RECUBIERTAS DAKLINZA® 30 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20079424 / 20105646
 Radicado : 2016020361 / 2016020364
 Fecha : 19/02/2016
 Interesado : Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 60mg de Daclatasvir
 Cada tableta recubierta contiene 30mg de Daclatasvir

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Indicaciones: Daklinza® (daclatasvir) es un inhibidor del complejo de replicación ns5a del virus de la hepatitis C (VHC) indicado como alternativo para el tratamiento de la infección crónica por el VHC en adultos con enfermedad hepática compensada (incluyendo cirrosis), en combinación con: sunvepra® (asunaprevir) para pacientes con infección causada por el genotipo 1b del VHC. No se recomienda el uso de esta combinación en pacientes con polimorfismo n5sa dado que no hay evidencia significativa de respuesta.

Sunvepra® (asunaprevir), peginterferón alfa y ribavirina para pacientes con infección causada por el genotipo 1 ó 4 del VHC.

Contraindicaciones: Daklinza® (daclatasvir) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a daclatasvir o a cualquier otro componente del producto. Las contraindicaciones a otros agentes del régimen también se aplican a la terapia de combinación con daclatasvir. Daclatasvir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina está contraindicado en mujeres embarazadas y en hombres cuya pareja mujer está embarazada. Daclatasvir está contraindicado en combinación con fármacos que son inductores potentes de la enzima 3a4 del citocromo p450 (cyp3a4).

Advertencias y precauciones: Daklinza® (daclatasvir) no debe administrarse como monoterapia. Las pacientes deben obtener un resultado negativo en la prueba de embarazo realizada antes de iniciar la terapia con peginterferón alfa y ribavirina, deben usar al menos 2 métodos anticonceptivos efectivos y deben realizarse pruebas de embarazo mensuales. Estudios de daclatasvir en animales han mostrado toxicidad materna y del desarrollo. Daklinza® no se debe usar durante el embarazo o en mujeres en edad fértil que no usen métodos anticonceptivos. Se debe mantener el uso de

métodos anticonceptivos efectivos durante 5 semanas después de completar la terapia con daklinza®

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 dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Modificación de interacciones.
- Inserto versión Septiembre 2015 (Rev. Feb 2016)
- Información para Prescribir versión Septiembre 2015 (Rev. Feb 2016)

Nueva dosificación:

Tabla 1: Regímenes recomendados y Duración en Pacientes con VHC Mono infectados y VHC/VIH Coinfectados^a: Terapia combinada con DAKLINZA 60 mg una vez por día.

Régimen/Población de Pacientes	Duración
DAKLINZA y sofosbuvir	
Genotipos 1-6, ^b sin tratamiento previo o experimentado, ^c sin cirrosis	12 semanas
DAKLINZA, sofosbuvir, y ribavirina	
Genotipos 1-6, ^b sin tratamiento previo o experimentados, ^c con cirrosis: Child-Pugh A or B	12 semanas DAKLINZA y sofosbuvir sin ribavirina durante 12 semanas pueden ser considerado para pacientes con Child-Pugh A. Para genotipo 3, considere extender la duración del tratamiento a 24 semanas, con o sin ribavirina.
Genotipos 1-6, ^b sin tratamiento previo o experimentados, ^c con cirrosis: Child-Pugh C	24 semanas Para pacientes que no pueden tolerar la ribavirina, puede considerarse 24

	semanas de tratamiento con DAKLINZA y sofosbuvir sin ribavirina.
Genotipos 1-6, ^b pacientes con recurrencia de VHC post-trasplante	12 semanas
DAKLINZA y SUNVEPRA ^d	
Genotipo 1b, sin tratamiento previo o experimentado, ^c con o sin cirrosis compensada	24 semanas
DAKLINZA, SUNVEPRA, peginterferon alfa, y ribavirina ^d	
Genotipo 1 o 4, sin tratamiento previo o experimentado, ^c con o sin cirrosis compensada	24 semanas
DAKLINZA, peginterferon alfa, y ribavirina	
Genotipo 1 or 4, sin tratamiento previo, con o sin cirrosis compensada	24 semanas de DAKLINZA en combinación con 24-48 semanas de peginterferon alfa and ribavirina ^e

^a Para la dosis recomendada con agentes antivirales para el VIH, veáse **Interacciones Medicamentosas**

^b Los datos en pacientes con infección por el VHC genotipo 4 son limitados, pero se espera que la combinación de DAKLINZA y sofosbuvir tenga una actividad similar para el VHC genotipo 4 como fue observado para el VHC genotipo 1, basado en actividad antiviral *in vitro* y datos clínicos con DAKLINZA en combinación con peginterferon y ribavirina. Los datos clínicos para soportar el uso de DAKLINZA y sofosbuvir en pacientes infectados por VHC genotipo 6 son limitados y no existen datos de estudios clínicos fase 3 en pacientes con genotipo 5.

^c Falla a tratamiento previo con peginterferon alfa/ribavirina. El régimen de DAKLINZA/sofosbuvir (con o sin ribavirina) también se recomienda para pacientes que fallaron a tratamiento previo con inhibidor de proteasa (PI).

^d Régimen no evaluado en pacientes con VHC coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

^e Si el paciente tiene ARN del VHC indetectable en las dos semanas de tratamiento 4 y 12, los tres componentes del régimen deben continuarse para una duración total de 24 semanas. Si el paciente alcanza ARN del VHC indetectable, pero no en las dos semanas de tratamiento 4 y 12, DAKLINZA debe ser discontinuado a las 24 semanas y continuar peginterferon alfa y ribavirina durante un total de 48 semanas.

Nuevas indicaciones: Daklinza™ (Daclatasvir) es un inhibidor del complejo de replicación NS5A del virus de la hepatitis C (VHC) indicado como alternativo en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la infección crónica por el VHC en adultos.

Nuevas precauciones y advertencias:

Embarazo: Uso con Peginterferón alfa y Ribavirina

Las contraindicaciones y advertencias aplicables a peginterferon alfa y ribavirina son aplicables cuando DAKLINZA se usa en combinación con estos medicamentos. Ribavirina puede causar defectos de nacimiento y/o muerte del feto expuesto, y los estudios en animales han demostrado que los interferones tienen efectos abortivos. Se debe tener extremo cuidado para evitar el embarazo en pacientes mujeres y en las parejas de pacientes hombres. No se debe iniciar terapia con ribavirina a menos que se haya obtenido un resultado negativo en una prueba de embarazo inmediatamente antes del inicio de la terapia.

Cuando se usa Daklinza en combinación con Sunvepra, peginterferón alfa y ribavirina, las mujeres en edad fértil y sus parejas hombres deben usar 2 métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después de concluido el tratamiento. Se deben realizar pruebas de embarazo mensuales de rutina durante este período. Remítase también a la respectiva información sobre prescripción para peginterferón alfa y ribavirina.

Nuevas interacciones:

Interacciones medicamentosas

Véase las Contraindicaciones para obtener una lista de los fármacos que están contraindicados para usar con Daklinza debido a una potencial pérdida de actividad virológica. Remítase a la sección Interacciones Medicamentosas para obtener información sobre las interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas. Remítase a la respectiva información sobre prescripción de los otros fármacos del régimen para obtener información sobre interacciones medicamentosas. Se deberá seguir la recomendación más conservadora.

Ha sido reportada bradicardia severa y bloqueo cardíaco en pacientes que reciben amiodarona con Daklinza y sofosbuvir, con o sin otros medicamentos que disminuyen la frecuencia cardíaca. La bradicardia ha ocurrido generalmente en un lapso de horas a días. La bradicardia se resolvió generalmente después de la discontinuación del tratamiento para el VHC. No ha sido establecido el mecanismo del efecto de la bradicardia.

La amiodarona solo se debe coadministrar con Daklinza y sofosbuvir cuando no se toleren o estén contraindicados otros tratamientos antiarrítmicos. Para pacientes sin opción de tratamiento alternativo, se recomienda estrecha vigilancia. Los pacientes deben ser monitoreados continuamente en un entorno clínico adecuado durante las

primeras 48 horas de coadministración, después de lo cual debe realizarse diariamente monitoreo ambulatorio o auto-monitoreo de la frecuencia cardíaca durante al menos las primeras dos (2) semanas de tratamiento.

Debido a la prolongada semivida de la amiodarona, también se debe monitorizar la frecuencia cardíaca, como se describió anteriormente, en los pacientes que han discontinuado amiodarona justo antes de iniciar Daklinza y sofosbuvir.

A todos los pacientes que reciben Daklinza y sofosbuvir en combinación con amiodarona se les debe indicar cuáles son los síntomas de bradicardia y bloqueo cardíaco, e indicarles que acudan urgentemente al médico si experimentan dichos síntomas.

Consulte la información para prescribir de amiodarona y sofosbuvir.

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 ser estudiado junto con el alcance allegado por el interesado mediante radicado número 2016145859 del 14/10/2016.

3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES

3.4.1 CERAZETTE® TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19924192
 Radicado : 2016096403
 Fecha : 18/07/2016
 Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Composición: Cada comprimido contiene 0.075mg de Desogestrel

Forma farmacéutica: Comprimido

Indicaciones: Alternativo en anticoncepción oral, en particular si están contraindicados los estrógenos y en mujeres lactantes.

Contraindicaciones: Embarazo conocido o sospechado. Trastorno tromboembólico venoso activo. Presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave mientras los valores de la función hepática no se hayan normalizado. Tumores progestagénicos dependientes. Hemorragia vaginal no diagnosticada. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.

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

- Modificación de precauciones y advertencias especiales de uso
- Información para prescribir versión 03 2016

Nuevas precauciones y advertencias especiales de uso:

Advertencias:

En presencia de cualquiera de las condiciones/factores de riesgo mencionados a continuación, los beneficios del uso de progestágenos deberán ser evaluados frente a los posibles riesgos para cada mujer en particular y considerados con la paciente antes de que decida comenzar a utilizar Cerazette. En el caso de agravamiento, exacerbación o aparición por primera vez de cualquiera de estas condiciones la mujer deberá comunicarse con su médico. El médico luego deberá decidir si discontinuar o no el uso de Cerazette.

En general, el riesgo de cáncer de mama aumenta con el avance de la edad. Durante el uso de anticonceptivos orales combinados (AOCs), el riesgo de diagnóstico de cáncer de mama aumenta ligeramente. Este mayor riesgo desaparece gradualmente dentro de los 10 años posteriores a la discontinuación del AO y no está relacionado con el tiempo de uso, sino con la edad de la mujer durante el uso del AO. Se calculó la cantidad esperada de casos diagnosticados cada 10.000 mujeres que usan AOs combinados (hasta 10 años después de su interrupción) con respecto a quienes nunca los utilizaron, durante el mismo periodo, para los respectivos grupos etarios y se presenta en la siguiente tabla

<i>Grupo etario</i>	<i>Casos esperados en usuarias de AOs combinados</i>	<i>Casos esperados en no usuarias</i>
16-19 años	4,5	4
20-24 años	17,5	16
25-29 años	48,7	44
30-34 años	110	100
35-39 años	180	160
40-44 años	260	230

El riesgo en usuarias de anticonceptivos con progestágeno solo (POCs), como por ejemplo Cerazette, posiblemente es de una magnitud similar a la asociada con los AOCs. Sin embargo, para los POCs, la evidencia es menos concluyente. En comparación con el riesgo de tener cáncer de mama en algún momento, el mayor riesgo asociado con los AOCs es bajo. Los casos de cáncer de mama diagnosticados en usuarias de AOCs tienden a estar menos avanzados que en aquellas que no han utilizado AOCs. El mayor riesgo en usuarias de AOCs puede deberse a un diagnóstico más temprano, a los efectos biológicos de la píldora o a una combinación de ambos.

- Debido a que no puede excluirse un efecto biológico de los progestágenos sobre el cáncer de hígado, en las mujeres con cáncer de hígado se deberá hacer una evaluación individual de la relación beneficio/riesgo.
- Cuando ocurren trastornos agudos o crónicos de la función hepática, la mujer deberá ser referida a un especialista para un examen y asesoramiento.
- Si se desarrolla hipertensión sostenida durante el uso de Cerazette, o si un aumento significativo de la presión arterial no responde adecuadamente al tratamiento antihipertensivo, se deberá considerar la discontinuación de Cerazette.
- Los estudios epidemiológicos han asociado el uso de AOs combinados con una mayor incidencia de tromboembolismo venoso (TEV, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar). Si bien se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo para el desogestrel utilizado como anticonceptivo en ausencia de un componente

estrogénico, se deberá discontinuar el uso de Cerazette en el caso de una trombosis. También se deberá considerar la discontinuación de Cerazette en el caso de inmovilización prolongada debida a cirugía o enfermedad. Se deberá informar a las mujeres con antecedentes de tromboembolismo que existe posibilidad de recurrencia.

- Si bien los progestágenos pueden afectar la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no se ha demostrado la necesidad de alterar el régimen terapéutico en pacientes con diabetes que utilizan píldoras con progestágeno solo. Sin embargo, las pacientes diabéticas deberán ser observadas cuidadosamente durante los primeros meses de uso.
- El tratamiento con Cerazette produce una disminución de los niveles séricos de estradiol, hasta un nivel que corresponde al de la fase folicular temprana. Hasta el momento se desconoce si dicha disminución tiene algún efecto clínicamente relevante sobre la densidad mineral ósea.
- La protección de las píldoras tradicionales con solo progestágeno contra los embarazos ectópicos no es tan buena como la de los anticonceptivos orales combinados, la cual ha estado asociada con ovulaciones frecuentes durante el uso de píldoras de solo progestágeno. A pesar del hecho de que Cerazette inhibe consistentemente la ovulación, se deberá tener en cuenta un embarazo ectópico en el diagnóstico diferencial si la mujer presenta amenorrea o dolor abdominal.
- Ocasionalmente puede ocurrir cloasma, en especial en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deberán evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta durante el uso de Cerazette.
- Tanto durante el embarazo como con el uso de esteroides sexuales se han informado las siguientes condiciones, aunque no se ha establecido una asociación con el uso de progestágenos: ictericia y/o prurito relacionado con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de la audición relacionada con otoesclerosis; angioedema (hereditario).
- Cerazette contiene menos de 65 mg de lactosa y por lo tanto no deberá ser administrado a pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa.

Nuevas Interacciones:

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Nota: La información para prescribir de medicamentos concomitantes debe ser consultada para identificar interacciones potenciales.

Las interacciones entre los anticonceptivos orales y otros productos medicinales pueden resultar en sangrado inesperado y/o fracaso de la anticoncepción. En la literatura se informaron las siguientes interacciones (principalmente con anticonceptivos combinados pero en ocasiones también con anticonceptivos con progestágeno solo).

Metabolismo hepático: Pueden ocurrir interacciones con productos medicinales o herbales que inducen enzimas microsomales, específicamente Enzimas del Citocromo P450 (CYP), que pueden resultar en un aumento de la depuración reduciendo concentraciones plasmáticas de hormonas sexuales y puede disminuir la efectividad de anticonceptivos orales, incluyendo Cerazette. Estos productos incluyen fenitoína, fenobarbital, primidona, bosentan carbamazepina, rifampicina; y posiblemente también oxcarbazepina, rifabutina, topiramato, felbamato, griseofulvina, algunos inhibidores de la proteasa de VIH (Por ejemplo ritonavir, nelfinavir) e inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos (por ejemplo efavirenz) y el remedio herbal: hierba de San Juan.

La inducción enzimática puede ocurrir después de algunos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se observa generalmente dentro de unas pocas semanas. Después de la discontinuación de la terapia, la inducción enzimática puede durar cerca de 28 días.

Cuando son coadministrados con anticonceptivos hormonales, muchas combinaciones de los inhibidores de la proteasa de VIH (Por ejemplo Nelfinavir) e inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósido (por ejemplo Nevirapina) y/o combinaciones con productos medicinales para el virus de la Hepatitis C (VHC) (por ejemplo Boceprevir, Telaprevir), pueden incrementar o disminuir las concentraciones plasmáticas de progestinas, incluyendo Etonogestrel, el metabolito activo de Desogestrel. El efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante en algunos casos.

Las mujeres que reciben tratamiento con cualquiera de estos productos medicinales o herbales que inducen enzimas hepáticas mencionados arriba deberán ser advertidas sobre la posible reducción de la eficacia de Cerazette. Un método anticonceptivo de barrera debe ser usado además de Cerazette durante la administración de productos medicinales que inducen enzimas hepáticas, y por 28 días después de la discontinuación de los mismos.

Para mujeres en tratamiento a largo plazo con productos medicinales inductores de enzimas se deberá considerar el uso de un método anticonceptivo alternativo que no se vea afectado por los productos medicinales inductores de enzimas.

La administración concomitante de inhibidores CYP3A4 fuertes (por ejemplo Ketoconazol, itraconazol, claritromicina) o moderados (por ejemplo Fluconazol,

diltiazem, eritromicina) puede incrementar las concentraciones séricas de progestinas, incluyendo Etonogestrel, el metabolito activo de Desogestrel.

Durante el tratamiento con carbón medicinal puede disminuir la absorción del esteroide de la tableta, y por lo tanto también la eficacia anticonceptiva. En dicho caso, se aplica la recomendación para omisión de tabletas.

Los anticonceptivos hormonales pueden interferir con el metabolismo de otros medicamentos. En consecuencia, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (por ej., ciclosporina) o disminuir (por ejemplo lamotrigina).

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

Nuevas precauciones y advertencias especiales de uso:

Advertencias:

En presencia de cualquiera de las condiciones/factores de riesgo mencionados a continuación, los beneficios del uso de progestágenos deberán ser evaluados frente a los posibles riesgos para cada mujer en particular y considerados con la paciente antes de que decida comenzar a utilizar Cerazette. En el caso de agravamiento, exacerbación o aparición por primera vez de cualquiera de estas condiciones la mujer deberá comunicarse con su médico. El médico luego deberá decidir si discontinuar o no el uso de Cerazette.

En general, el riesgo de cáncer de mama aumenta con el avance de la edad. Durante el uso de anticonceptivos orales combinados (AOCs), el riesgo de diagnóstico de cáncer de mama aumenta ligeramente. Este mayor riesgo desaparece gradualmente dentro de los 10 años posteriores a la discontinuación del AO y no está relacionado con el tiempo de uso, sino con la edad de la mujer durante el uso del AO. Se calculó la cantidad esperada de casos diagnosticados cada 10.000 mujeres que usan AOCs combinados (hasta 10 años después de su interrupción) con respecto a quienes nunca los utilizaron, durante el mismo periodo, para los respectivos grupos etarios y se presenta en la siguiente tabla

<i>Grupo etario</i>	<i>Casos esperados en usuarias de AOs combinados</i>	<i>Casos esperados en no usuarias</i>
16-19 años	4,5	4
20-24 años	17,5	16
25-29 años	48,7	44
30-34 años	110	100
35-39 años	180	160
40-44 años	260	230

El riesgo en usuarias de anticonceptivos con progestágeno solo (POCs), como por ejemplo Cerazette, posiblemente es de una magnitud similar a la asociada con los AOCs. Sin embargo, para los POCs, la evidencia es menos concluyente. En comparación con el riesgo de tener cáncer de mama en algún momento, el mayor riesgo asociado con los AOCs es bajo. Los casos de cáncer de mama diagnosticados en usuarias de AOCs tienden a estar menos avanzados que en aquellas que no han utilizado AOCs. El mayor riesgo en usuarias de AOCs puede deberse a un diagnóstico más temprano, a los efectos biológicos de la píldora o a una combinación de ambos.

- Debido a que no puede excluirse un efecto biológico de los progestágenos sobre el cáncer de hígado, en las mujeres con cáncer de hígado se deberá hacer una evaluación individual de la relación beneficio/riesgo.
- Cuando ocurren trastornos agudos o crónicos de la función hepática, la mujer deberá ser referida a un especialista para un examen y asesoramiento.
- Si se desarrolla hipertensión sostenida durante el uso de Cerazette, o si un aumento significativo de la presión arterial no responde adecuadamente al tratamiento antihipertensivo, se deberá considerar la discontinuación de Cerazette.
- Los estudios epidemiológicos han asociado el uso de AOs combinados con una mayor incidencia de tromboembolismo venoso (TEV, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar). Si bien se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo para el desogestrel utilizado como anticonceptivo en ausencia de un componente estrogénico, se deberá discontinuar el uso de Cerazette en el caso de una trombosis. También se deberá considerar la discontinuación

de Cerazette en el caso de inmovilización prolongada debida a cirugía o enfermedad. Se deberá informar a las mujeres con antecedentes de tromboembolismo que existe posibilidad de recurrencia.

- Si bien los progestágenos pueden afectar la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no se ha demostrado la necesidad de alterar el régimen terapéutico en pacientes con diabetes que utilizan píldoras con progestágeno solo. Sin embargo, las pacientes diabéticas deberán ser observadas cuidadosamente durante los primeros meses de uso.
- El tratamiento con Cerazette produce una disminución de los niveles séricos de estradiol, hasta un nivel que corresponde al de la fase folicular temprana. Hasta el momento se desconoce si dicha disminución tiene algún efecto clínicamente relevante sobre la densidad mineral ósea.
- La protección de las píldoras tradicionales con solo progestágeno contra los embarazos ectópicos no es tan buena como la de los anticonceptivos orales combinados, la cual ha estado asociada con ovulaciones frecuentes durante el uso de píldoras de solo progestágeno. A pesar del hecho de que Cerazette inhibe consistentemente la ovulación, se deberá tener en cuenta un embarazo ectópico en el diagnóstico diferencial si la mujer presenta amenorrea o dolor abdominal.
- Ocasionalmente puede ocurrir cloasma, en especial en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deberán evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta durante el uso de Cerazette.
- Tanto durante el embarazo como con el uso de esteroides sexuales se han informado las siguientes condiciones, aunque no se ha establecido una asociación con el uso de progestágenos: ictericia y/o prurito relacionado con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de la audición relacionada con otosclerosis; angioedema (hereditario).
- Cerazette contiene menos de 65 mg de lactosa y por lo tanto no deberá ser administrado a pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa.

Nuevas Interacciones:

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Las interacciones entre los anticonceptivos orales y otros productos medicinales pueden resultar en sangrado inesperado y/o fracaso de la anticoncepción. En la literatura se informaron las siguientes interacciones (principalmente con anticonceptivos combinados pero en ocasiones también con anticonceptivos con progestágeno solo).

Metabolismo hepático: Pueden ocurrir interacciones con productos medicinales o herbales que inducen enzimas microsomales, específicamente Enzimas del Citocromo P450 (CYP), que pueden resultar en un aumento de la depuración reduciendo concentraciones plasmáticas de hormonas sexuales y puede disminuir la efectividad de anticonceptivos orales, incluyendo Cerazette. Estos productos incluyen fenitoína, fenobarbital, primidona, bosentan carbamazepina, rifampicina; y posiblemente también oxcarbazepina, rifabutina, topiramato, felbamato, griseofulvina, algunos inhibidores de la proteasa de VIH (Por ejemplo ritonavir, nelfinavir) e inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos (por ejemplo efavirenz) y el remedio herbal: hierba de San Juan.

La inducción enzimática puede ocurrir después de algunos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se observa generalmente dentro de unas pocas semanas. Después de la discontinuación de la terapia, la inducción enzimática puede durar cerca de 28 días.

Cuando son coadministrados con anticonceptivos hormonales, muchas combinaciones de los inhibidores de la proteasa de VIH (Por ejemplo Nelfinavir) e inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósido (por ejemplo Nevirapina) y/o combinaciones con productos medicinales para el virus de la Hepatitis C (VHC) (por ejemplo Boceprevir, Telaprevir), pueden incrementar o disminuir las concentraciones plasmáticas de progestinas, incluyendo Etonogestrel, el metabolito activo de Desogestrel. El efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante en algunos casos.

Las mujeres que reciben tratamiento con cualquiera de estos productos medicinales o herbales que inducen enzimas hepáticas mencionados arriba deberán ser advertidas sobre la posible reducción de la eficacia de Cerazette. Un método anticonceptivo de barrera debe ser usado además de Cerazette durante la administración de productos medicinales que inducen enzimas hepáticas, y por 28 días después de la discontinuación de los mismos.

Para mujeres en tratamiento a largo plazo con productos medicinales inductores de enzimas se deberá considerar el uso de un método anticonceptivo alternativo que no se vea afectado por los productos medicinales inductores de enzimas.

La administración concomitante de inhibidores CYP3A4 fuertes (por ejemplo Ketoconazol, itraconazol, claritromicina) o moderados (por ejemplo Fluconazol, diltiazem, eritromicina) puede incrementar las concentraciones séricas de progestinas, incluyendo Etonogestrel, el metabolito activo de Desogestrel.

Durante el tratamiento con carbón medicinal puede disminuir la absorción del esteroide de la tableta, y por lo tanto también la eficacia anticonceptiva. En dicho caso, se aplica la recomendación para omisión de tabletas.

Los anticonceptivos hormonales pueden interferir con el metabolismo de otros medicamentos. En consecuencia, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (por ej., ciclosporina) o disminuir (por ejemplo lamotrigina).

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar la indicación a la que se encuentra aprobada en el registro sanitario y reenviar el inserto con esta indicación.

3.4.2 ENEAS®10/20 mg COMPRIMIDOS

Expediente : 20047394
 Radicado : 2016099207
 Fecha : 22/07/2016
 Interesado : Ferrer Internacional S.A.

Composición: Cada tableta contiene 10 mg de enalapril maleato y 20 mg de nitrendipino

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión arterial esencial en aquellos pacientes en los que la presión arterial no se controla adecuadamente con enalapril o nitrendipino solos y ha logrado su control con los dos principios activos en las concentraciones propuestas en el preparado.

Contraindicaciones: Eneas® no debe utilizarse en: pacientes con hipersensibilidad a enalapril, nitrendipino o a alguno de los excipientes de la especialidad. Pacientes con antecedentes de angioedema relacionado con la administración de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o edema angioneurótico hereditario/idiopático. Embarazo y lactancia. Pacientes con condiciones hemodinámicas inestables, especialmente shock cardiovascular, insuficiencia cardíaca aguda, síndrome coronario agudo, fase aguda del ictus. Pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o unilateral en pacientes monorrenos. Estenosis de la válvula aórtica o mitral hemodinámicamente relevante y cardiomiopatía hipertrófica. Pacientes con insuficiencia

renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min) y en pacientes en diálisis. Pacientes con insuficiencia hepática grave. Embarazo.lactancia.

Precauciones y advertencias: angioedema: en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, puede producirse angioedema de las extremidades, cara, labios, membranas mucosas, lengua, glotis o laringe, en especial durante las primeras semanas de tratamiento. En casos aislados, puede presentarse un angioedema severo después de un tratamiento a largo plazo con un inhibidor de la ECA. El tratamiento debe interrumpirse de inmediato. Neutropenia/agranulocitosis: se han observado casos de neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. En pacientes con la función renal normal y sin otros factores de complicación adicionales, raramente se ha observado neutropenia. Enalapril debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con enfermedad vascular del colágeno, terapia inmunosupresora, tratamiento con alopurinol o procainamida, o una combinación de estos factores, especialmente cuando existe una insuficiencia renal. Si se utiliza enneas® en tales pacientes, se aconseja supervisar el recuento de glóbulos blancos insuficiencia renal: en pacientes con insuficiencia renal, se debe supervisar la función renal, particularmente en las semanas iniciales del tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA). Se debe tener precaución en pacientes con el sistema renina-angiotensina activado. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina superior a 30 ml/min; creatinina sérica (3 mg/ml), no es necesario ajustar la dosis, pero se recomienda supervisar la función renal. Proteinuria: los pacientes con una disfunción renal preexistente raramente pueden experimentar proteinuria. En pacientes con proteinuria clínicamente significativa (superior a 1 g / día), enneas® podrá administrarse únicamente después de haber sopesado de forma crítica los beneficios frente al riesgo potencial, y realizando regularmente una supervisión de los parámetros clínicos y de laboratorio. Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada no están contraindicados ni enalapril ni nitrendipino. Puesto que no se dispone de experiencia en la administración de enneas® en estos casos, deberá utilizarse con precaución si se indica a estos pacientes. Eneas® está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa hipertensión renovascular/estenosis de las arterias renales en pacientes con hipertensión renovascular, estenosis arterial renal bilateral preexistente o estenosis arterial unilateral con un solo riñón funcionando, existe un riesgo aumentado de hipotensión grave y de insuficiencia renal cuando se administran inhibidores de la ECA. Se puede producir pérdida de la función renal con sólo pequeños cambios en creatinina sérica incluso en pacientes con estenosis arterial renal unilateral. Hipercaliemia: los IECAS pueden producir aumentos del potasio sérico, especialmente en pacientes con insuficiencia renal y/o insuficiencia cardíaca. Por ello, no se recomienda la administración de diuréticos ahorradores de potasio o de suplementos de potasio. En caso de que sea necesario el uso concomitante estas sustancias, se controlarán los niveles séricos de potasio. Hipotensión: en ciertos casos, enneas® puede

producir hipotensión ortostática, riesgo que se incrementa en pacientes con activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, como casos de depleción de volumen o de sal, debida al uso de diuréticos, dieta pobre en sal, hemodiálisis, diarrea o vómitos; disminución de la función del ventrículo izquierdo; hipertensión renovascular. La depleción de volumen o sal se debe corregir de antemano en estos pacientes. En pacientes con insuficiencia cardíaca, con o sin insuficiencia renal asociada, puede aparecer hipotensión sintomática. La aparición de hipotensión en estos pacientes es más probable si presentan grados mayores de insuficiencia cardíaca, reciben dosis altas de diuréticos de asa y tienen hiponatremia o deterioro de la función renal. Se debe controlar rigurosamente a estos pacientes al inicio del tratamiento. Estas consideraciones pueden aplicarse a pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular en los que una disminución excesiva de la presión arterial podría ocasionar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular. Obstrucción del tracto de salida ventricular: en pacientes con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo se deben emplear los IECA con cuidado. Tos: se ha informado sobre tos con el uso de IECA. Esta es una tos característica no productiva, persistente y que desaparece al suspender el tratamiento. Hiperaldosteronismo primario: los pacientes con hiperaldosteronismo primario no responden, por lo general, a los agentes antihipertensivos, cuyo efecto se basa en la inhibición del sistema renina-angiotensina. Por ello, no se recomienda la administración de maleato de enalapril. Pacientes dializados: el uso concomitante de enemas® y membranas de poli-(acrilonitrilo de sodio-2-metilalil sulfonato) de alto flujo como "an 69" en pacientes en diálisis, puede producir reacciones anafilácticas tales como hinchazón de la cara, enrojecimiento, hipotensión y disnea en los primeros minutos de iniciar la diálisis.

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias:
- Inserto Código interno 5013131 Actualizado julio de 2016

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Eneas® no debe utilizarse en: pacientes con hipersensibilidad a enalapril, nitrendipino o a alguno de los excipientes de la especialidad. Pacientes con antecedentes de angioedema relacionado con la administración de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o edema angioneurótico hereditario/idiopático. Embarazo y lactancia. Pacientes con condiciones hemodinámicas inestables, especialmente shock cardiovascular, insuficiencia cardíaca aguda, síndrome coronario agudo, fase aguda del ictus. Pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o unilateral en pacientes monorrenos. Estenosis de la válvula aórtica o mitral hemodinámicamente relevante y cardiomiopatía hipertrófica. Pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de

creatinina inferior a 10 ml/min) y en pacientes en diálisis. Pacientes con insuficiencia hepática grave. Embarazo.lactancia.

La combinación de Aliskireno con IECA o ARAII, en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicado

Nuevas precauciones y advertencias:

Precauciones y advertencias: angioedema: en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, puede producirse angioedema de las extremidades, cara, labios, membranas mucosas, lengua, glotis o laringe, en especial durante las primeras semanas de tratamiento. En casos aislados, puede presentarse un angioedema severo después de un tratamiento a largo plazo con un inhibidor de la ECA. El tratamiento debe interrumpirse de inmediato. Neutropenia/agranulocitosis: se han observado casos de neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. En pacientes con la función renal normal y sin otros factores de complicación adicionales, raramente se ha observado neutropenia. Enalapril debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con enfermedad vascular del colágeno, terapia inmunosupresora, tratamiento con alopurinol o procainamida, o una combinación de estos factores, especialmente cuando existe una insuficiencia renal. Si se utiliza enneas® en tales pacientes, se aconseja supervisar el recuento de glóbulos blancos insuficiencia renal: en pacientes con insuficiencia renal, se debe supervisar la función renal, particularmente en las semanas iniciales del tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA). Se debe tener precaución en pacientes con el sistema renina-angiotensina activado. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina superior a 30 ml/min; creatinina sérica (3 mg/ml), no es necesario ajustar la dosis, pero se recomienda supervisar la función renal. Proteinuria: los pacientes con una disfunción renal preexistente raramente pueden experimentar proteinuria. En pacientes con proteinuria clínicamente significativa (superior a 1 g / día), enneas® podrá administrarse únicamente después de haber sopesado de forma crítica los beneficios frente al riesgo potencial, y realizando regularmente una supervisión de los parámetros clínicos y de laboratorio. Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada no están contraindicados ni enalapril ni nitrendipino. Puesto que no se dispone de experiencia en la administración de enneas® en estos casos, deberá utilizarse con precaución si se indica a estos pacientes. Eneas® está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa hipertensión renovascular/estenosis de las arterias renales en pacientes con hipertensión renovascular, estenosis arterial renal bilateral preexistente o estenosis arterial unilateral con un solo riñón funcionando, existe un riesgo aumentado de hipotensión grave y de insuficiencia renal cuando se administran inhibidores de la ECA. Se puede producir pérdida de la función renal con sólo pequeños cambios en creatinina sérica incluso en pacientes con estenosis arterial renal unilateral. Hipercaliemia: los IECAS pueden producir aumentos del potasio sérico, especialmente

en pacientes con insuficiencia renal y/o insuficiencia cardíaca. Por ello, no se recomienda la administración de diuréticos ahorradores de potasio o de suplementos de potasio. En caso de que sea necesario el uso concomitante estas sustancias, se controlarán los niveles séricos de potasio. Hipotensión: en ciertos casos, enemas® puede producir hipotensión ortostática, riesgo que se incrementa en pacientes con activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, como casos de depleción de volumen o de sal, debida al uso de diuréticos, dieta pobre en sal, hemodiálisis, diarrea o vómitos; disminución de la función del ventrículo izquierdo; hipertensión renovascular. La depleción de volumen o sal se debe corregir de antemano en estos pacientes. En pacientes con insuficiencia cardíaca, con o sin insuficiencia renal asociada, puede aparecer hipotensión sintomática. La aparición de hipotensión en estos pacientes es más probable si presentan grados mayores de insuficiencia cardíaca, reciben dosis altas de diuréticos de asa y tienen hiponatremia o deterioro de la función renal. Se debe controlar rigurosamente a estos pacientes al inicio del tratamiento. Estas consideraciones pueden aplicarse a pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular en los que una disminución excesiva de la presión arterial podría ocasionar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular. Obstrucción del tracto de salida ventricular: en pacientes con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo se deben emplear los IECA con cuidado. Tos: se ha informado sobre tos con el uso de IECA. Esta es una tos característica no productiva, persistente y que desaparece al suspender el tratamiento. Hiperaldosteronismo primario: los pacientes con hiperaldosteronismo primario no responden, por lo general, a los agentes antihipertensivos, cuyo efecto se basa en la inhibición del sistema renina-angiotensina. Por ello, no se recomienda la administración de maleato de enalapril. Pacientes dializados: el uso concomitante de enemas® y membranas de poli-(acrilonitrilo de sodio-2-metilalil sulfonato) de alto flujo como "an 69" en pacientes en diálisis, puede producir reacciones anafilácticas tales como hinchazón de la cara, enrojecimiento, hipotensión y disnea en los primeros minutos de iniciar la diálisis.

No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARAII, en particular en pacientes con nefropatía diabética.

No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúen sobre el SRA(IECA,ARAII 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 recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias:**

- Inserto Código interno 5013131 Actualizado julio de 2016

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Eneas® no debe utilizarse en: pacientes con hipersensibilidad a enalapril, nitrendipino o a alguno de los excipientes de la especialidad. Pacientes con antecedentes de angioedema relacionado con la administración de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o edema angioneurótico hereditario/idiopático. Embarazo y lactancia. Pacientes con condiciones hemodinámicas inestables, especialmente shock cardiovascular, insuficiencia cardíaca aguda, síndrome coronario agudo, fase aguda del ictus. Pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o unilateral en pacientes monorrenos. Estenosis de la válvula aórtica o mitral hemodinámicamente relevante y cardiomiopatía hipertrófica. Pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min) y en pacientes en diálisis. Pacientes con insuficiencia hepática grave. Embarazo.lactancia.

La combinación de Aliskireno con IECA o ARAII, en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicado

Nuevas precauciones y advertencias:

Precauciones y advertencias: angioedema: en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, puede producirse angioedema de las extremidades, cara, labios, membranas mucosas, lengua, glotis o laringe, en especial durante las primeras semanas de tratamiento. En casos aislados, puede presentarse un angioedema severo después de un tratamiento a largo plazo con un inhibidor de la ECA. El tratamiento debe interrumpirse de inmediato. Neutropenia/agranulocitosis: se han observado casos de neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. En pacientes con la función renal normal y sin otros factores de complicación adicionales, raramente se ha observado neutropenia. Enalapril debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con enfermedad vascular del colágeno, terapia inmunosupresora, tratamiento con alopurinol o procainamida, o una combinación de estos factores, especialmente cuando existe una insuficiencia renal. Si se utiliza enneas® en tales pacientes, se aconseja supervisar el recuento de glóbulos blancos insuficiencia renal: en pacientes con insuficiencia renal, se debe supervisar la función renal, particularmente en las semanas iniciales del tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA). Se debe tener precaución en pacientes con el sistema renina-angiotensina activado. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina superior a 30 ml/min; creatinina sérica (3 mg/ml), no es necesario ajustar la dosis, pero se recomienda supervisar la función renal. Proteinuria: los pacientes con una disfunción renal

preexistente raramente pueden experimentar proteinuria. En pacientes con proteinuria clínicamente significativa (superior a 1 g / día), enneas® podrá administrarse únicamente después de haber sopesado de forma crítica los beneficios frente al riesgo potencial, y realizando regularmente una supervisión de los parámetros clínicos y de laboratorio. Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada no están contraindicados ni enalapril ni nitrendipino. Puesto que no se dispone de experiencia en la administración de enneas® en estos casos, deberá utilizarse con precaución si se indica a estos pacientes. Eneas® está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa hipertensión renovascular/estenosis de las arterias renales en pacientes con hipertensión renovascular, estenosis arterial renal bilateral preexistente o estenosis arterial unilateral con un solo riñón funcionando, existe un riesgo aumentado de hipotensión grave y de insuficiencia renal cuando se administran inhibidores de la ECA. Se puede producir pérdida de la función renal con sólo pequeños cambios en creatinina sérica incluso en pacientes con estenosis arterial renal unilateral. Hipercaliemia: los IECAS pueden producir aumentos del potasio sérico, especialmente en pacientes con insuficiencia renal y/o insuficiencia cardíaca. Por ello, no se recomienda la administración de diuréticos ahorradores de potasio o de suplementos de potasio. En caso de que sea necesario el uso concomitante estas sustancias, se controlarán los niveles séricos de potasio. Hipotensión: en ciertos casos, enneas® puede producir hipotensión ortostática, riesgo que se incrementa en pacientes con activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, como casos de depleción de volumen o de sal, debida al uso de diuréticos, dieta pobre en sal, hemodiálisis, diarrea o vómitos; disminución de la función del ventrículo izquierdo; hipertensión renovascular. La depleción de volumen o sal se debe corregir de antemano en estos pacientes. En pacientes con insuficiencia cardíaca, con o sin insuficiencia renal asociada, puede aparecer hipotensión sintomática. La aparición de hipotensión en estos pacientes es más probable si presentan grados mayores de insuficiencia cardíaca, reciben dosis altas de diuréticos de asa y tienen hiponatremia o deterioro de la función renal. Se debe controlar rigurosamente a estos pacientes al inicio del tratamiento. Estas consideraciones pueden aplicarse a pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular en los que una disminución excesiva de la presión arterial podría ocasionar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular. Obstrucción del tracto de salida ventricular: en pacientes con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo se deben emplear los IECA con cuidado. Tos: se ha informado sobre tos con el uso de IECA. Esta es una tos característica no productiva, persistente y que desaparece al suspender el tratamiento. Hiperaldosteronismo primario: los pacientes con hiperaldosteronismo primario no responden, por lo general, a los agentes antihipertensivos, cuyo efecto se basa en la inhibición del sistema renina-angiotensina. Por ello, no se recomienda la administración de maleato de enalapril. Pacientes dializados: el uso concomitante de enneas® y membranas de

poli-(acrilonitrilo de sodio-2-metilalil sulfonato) de alto flujo como "an 69" en pacientes en diálisis, puede producir reacciones anafilácticas tales como hinchazón de la cara, enrojecimiento, hipotensión y disnea en los primeros minutos de iniciar la diálisis.

No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARAII, en particular en pacientes con nefropatía diabética.

No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúen sobre el SRA (IECA, ARAII 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 presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 02 de 2015, numeral 3.6.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda dar por terminado el llamado a Revisión de Oficio para el producto de la referencia.

3.4.4 NUVARING® ANILLO VAGINAL

Expediente : 19987333
 Radicado : 2016099502
 Fecha : 25/07/2016
 Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Composición: Cada anillo contiene 11.7 mg de etonogestrel + 2.7 mg de etinilestradiol

Forma farmacéutica: Sistema de liberación

Indicaciones: Anticonceptivo

Contraindicaciones: No debe utilizarse en mujeres fumadoras mayores de 35 años

- Presencia o antecedentes de trombosis con o sin embolismo pulmonar.
- Presencia o antecedentes de trombosis arterial (por ejemplo accidente cerebrovascular, infarto del miocardio) o pródromos de una trombosis (por ejemplo angina de pecho o ataque isquémico transitorio).
- Predisposición conocida de trombosis venosa o arterial, con o sin afectación hereditaria como por ejemplo resistencia a la proteína C activada (apc), deficiencia de antitrombina -iii, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S,

hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).

- Cirugía mayor con inmovilización prolongada
- Historia de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Diabetes mellitus con compromiso vascular.
- La presencia de un factor de riesgo severo, o de múltiples factores de riesgo para trombosis venosa o arterial,
- Pancreatitis o antecedentes de la misma si está asociada con hipertrigliceridemia severa.
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática severa en la medida que los valores de la función hepática no se hayan normalizado.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Conocimiento o sospecha de malignidades de los órganos genitales o mamas, influenciadas por los esteroides sexuales.
- Sangrado vaginal no diagnosticado
- Conocimiento o sospecha de embarazo. Lactancia
- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes.

Precauciones y advertencias:

adminístrese con precaución en pacientes con hipertensión, ictericia y/o prurito relacionado con colestasis enfermedad de crohn, colitis ulcerativa, cloasma, enfermedad renal, cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, corea de sydenham, pérdida de audición relacionada con otosclerosis, angioedema, diabetes, epilepsia. Puede ocurrir inserción incorrecta o pérdida del anillo en pacientes con: prolapso uterino, cistocele y/o rectocele, constipación severa o crónica.

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, especiales de uso.
- Modificación de interacciones
- Modificación de efectos adversos
- Inserto versión 03 2016
- Información para prescribir versión 03 2016

Nuevas precauciones y advertencias de uso:

Advertencias:

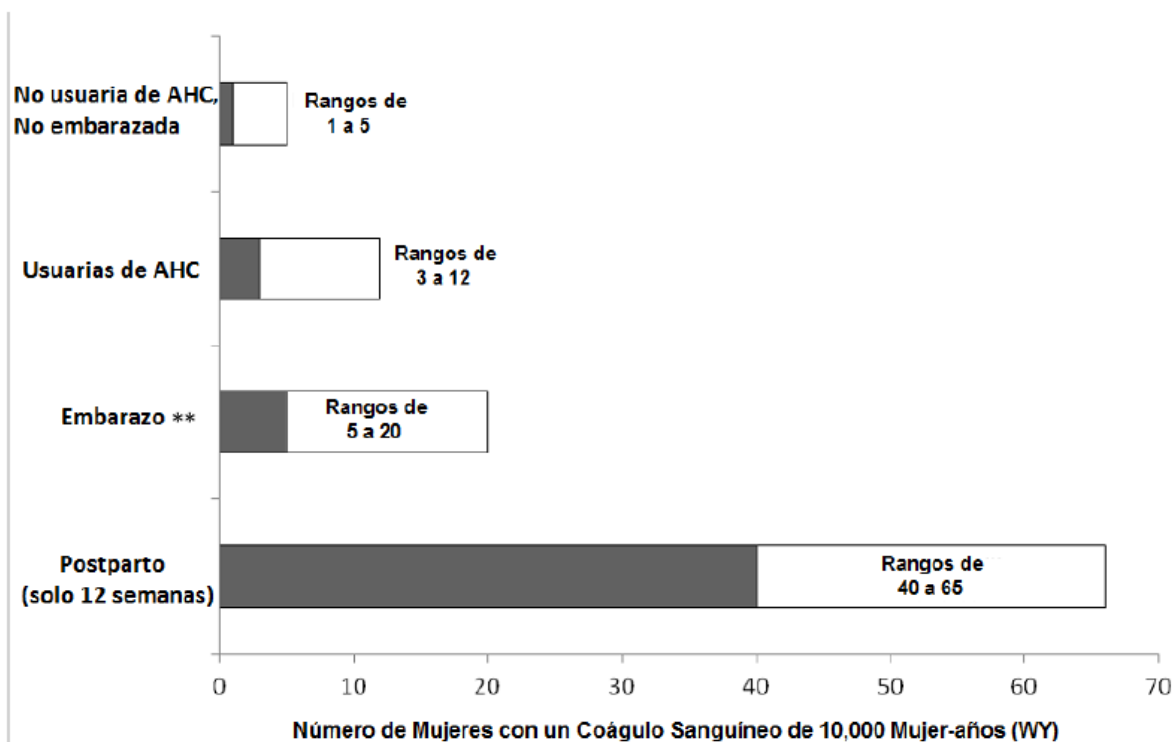
Si se presentan cualquiera de las condiciones/factores de riesgo mencionados a continuación, se deberán considerar los beneficios del uso de Nuvaring® frente a los posibles riesgos para cada mujer en particular y discutirlos con la paciente antes de que decida comenzar a utilizarlo. En el caso de que se agrave, exacerbe o aparezca por primera vez cualquiera de estas condiciones o factores de riesgo, la mujer deberá consultar al médico. El médico deberá, entonces, decidir si se debe discontinuar su uso.

1. Trastornos circulatorios

□□ El uso de anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) ha sido asociado con la ocurrencia de trombosis venosa (trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar) y trombosfís arterial y complicaciones asociadas, algunas veces con consecuencias fatales. El uso de AHCs conlleva mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en comparación con el no uso. El mayor riesgo de TEV es más elevado durante el primer año de uso de un AHC. Los datos de un gran estudio de seguridad prospectivo, de cohorte de varios anticonceptivos orales combinados (AOCs) sugiere que el riesgo incrementado en comparación con el de las no usuarias de AOCs es mayor durante los primeros 6 meses de uso de los AOC y está presente después de iniciar un AOC o reiniciar (Seguido de un intervalo libre de píldoras, de 4 semanas o mayor) el mismo AOC o un AOC diferente. Este riesgo aumentado es inferior al riesgo de TEV asociado con el embarazo, el cual se calcula que es de 5 a 20 casos cada 10.000 años-mujer (WY, por sus siglas en inglés). El TEV es fatal en el 1-2% de los casos.

□□ La figura a continuación muestra el riesgo de desarrollar un TEV para mujeres que no están embarazadas y que no usan AHCs, para mujeres que utilizan AHC, mujeres embarazadas, y para mujeres en período de postparto. Para poner en perspectiva el riesgo de desarrollar TEV: Si 10.000 mujeres que no están embarazadas y que no utilizan AHCs son seguidas durante un año, entre 1 y 5 de estas mujeres desarrollarán un TEV.

Probabilidad de desarrollar un TEV



*AHC=Anticonceptivos hormonales combinados

**Los datos de embarazo según la duración actual del embarazo en los estudios de referencia. Con base en un modelo de suposición que la duración del embarazo es nueve meses, la tasa es 7 a 27 por 10.000 WY.

□□ En estudios requeridos o patrocinados por agencias regulatorias, las usuarias de NuvaRing® tuvieron un riesgo de TEV similar a las usuarias de AOCs. El estudio Transatlántico de Vigilancia Activa en Seguridad Cardiovascular de NuvaRing® (TASC, por sus siglas en inglés), un gran estudio prospectivo observacional, investigó el riesgo de TEV para nuevas usuarias, en intercambio de otros métodos, y aquellas que reinician NuvaRing® y AOCs en una población que es representativa de las usuarias clínicas de rutina. Las mujeres fueron monitoreadas por 24 a 28 meses.

Los resultados mostraron un riesgo similar de TEV entre usuarias de NuvaRing® (Incidencia de TEV de 8.3 por 10.000 WY) y mujeres utilizando AOCs (Incidencia de TEV de 9.2 por 10.000 WY). Para mujeres utilizando AOCs, excluyendo desogestrel (DSG), gestodeno (GSD) y drospirenona (DRSP), la incidencia de TEV fue de 8.5 por 10.000 WY.

Un estudio retrospectivo de cohorte utilizando datos de los 4 planes de salud en los Estados Unidos (“Estudio financiado por la FDA”) mostró una incidencia de TEV para

nuevas usuarias de NuvaRing® de 11.4 eventos por 10.000 WY y para nuevas usuarias de un AOC que contenía levonorgestrel (LNG) de 9.2 eventos por 10.000 WY.

Riesgo Estimado de Tromboembolismo Venoso (Riesgo Relativo) en Usuarias de NuvaRing® en Comparación con Usuarias de Anticonceptivos Orales Combinados (AOCs).

Estudio Epidemiológico (Autor, Año de Publicación) Población estudiada	Producto(s) Comparador	Riesgo Relativo (HR) (95% CI)
TASC (Dinger, 2012)		
Nuevas usuarias, en intercambio de otros métodos, y aquellas que reinician NuvaRing®	Todos los AOCs disponibles durante el periodo del estudio *	HR [†] : 0.8 (0.5-1.5)
	AOCs disponibles, excluyendo anticonceptivos orales que contenían DSG-, GSD-, DRSP	HR [†] : 0.9 (0.4-2.0)
"Estudio financiado por la FDA" (Sidney, 2011)		
Primer uso de un anticonceptivo hormonal combinado (CHC) durante el periodo de estudio	AOCs disponibles durante el periodo del estudio §	HR [¶] : 1.09 (0.55-2.16)
	LNG/0.03 mg etinil estradiol	HR [¶] : 0.96 (0.47-1.95)

* Incluye AOCs que contienen bajas dosis de los siguientes progestinas: acetato de clormadinona, acetato de ciproterona, desogestrel, dienogest, drospirenona, diacetato de etinodiol, gestodeno, levonorgestrel, noretindrona, norgestimato, o norgestrel

† Ajustado por edad, IMC, tiempo de uso, e historia de TEV

§ Incluye dosis bajas de AOCs que contienen las siguientes progestinas: norgestimato, noretindrona, o levonorgestrel.

¶ Ajustado por edad, sitio, año de ingreso al estudio.

- Muy raramente se han informado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, por ej. venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinales, en las usuarias de AHCs.
- Los síntomas de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales o de un accidente cerebrovascular pueden incluir: dolor y/o edematización unilateral en miembros inferiores; dolor torácico severo repentino, con o sin irradiación al brazo izquierdo; dificultad respiratoria repentina; tos de comienzo súbito; cualquier cefalea inusual, severa, prolongada; pérdida repentina de la visión en forma parcial o total;

diplopia; lenguaje cercenado o afasia, vértigo, síncope con o sin epilepsia focal, debilidad o entumecimiento muy marcado que afecta repentinamente un lado o una parte del cuerpo, trastornos motores, abdomen 'agudo'.

- El riesgo de tromboembolismo venoso aumenta con:

- Aumento de la edad;
- Antecedentes familiares positivos (es decir, un hermano o progenitor que alguna vez haya tenido tromboembolismo venoso a una edad relativamente joven), Si se sospecha predisposición hereditaria, la mujer deberá ser derivada a un especialista para asesoramiento antes de que ella tome una decisión sobre el uso de cualquier anticonceptivo hormonal;
- Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier cirugía de miembros inferiores, o trauma mayor. En estos casos, se recomienda interrumpir el uso de anticonceptivos hormonales (en el caso de cirugía electiva por lo menos con cuatro semanas de anticipación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de recuperar la movilidad por completo.
- Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²);
- Y posiblemente también con tromboflebitis superficial y venas varicosas. No hay consenso sobre el posible papel de estas condiciones en la etiología de la trombosis venosa.

- El riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales aumenta con:

- Aumento de la edad;
- el tabaquismo (el riesgo es mayor cuanto mayor sea el consumo de tabaco y la edad, especialmente en mujeres mayores de 35 años)
- dislipoproteinemia;
- obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²);
- hipertensión
- migraña;
- cardiopatía valvular;
- fibrilación auricular;
- antecedentes familiares positivos (es decir, un hermano o progenitor que alguna vez haya tenido tromboembolismo venoso a una edad relativamente joven), Si se sospecha predisposición hereditaria, la mujer deberá ser derivada a un especialista para asesoramiento antes de que ella tome una decisión sobre el uso de cualquier anticonceptivo hormonal;
- Los factores bioquímicos que pueden ser indicio de predisposición hereditaria o adquirida para trombosis venosa o arterial incluyen resistencia a la Proteína C Activada (PCA), hiperhomocisteinemia, deficiencia de antitrombina-III, deficiencia de

proteína C, deficiencia de proteína S, anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).

Otras condiciones médicas que han sido asociadas con eventos adversos circulatorios incluyen diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa) y enfermedad de células falciformes.

- Debe considerarse el aumento de riesgo de tromboembolismo en el puerperio
- Un aumento de la frecuencia o la severidad de la migraña durante el uso de anticonceptivos hormonales (que puede ser prodrómico de un evento cerebrovascular) puede ser una razón para interrumpir de inmediato el uso de anticonceptivos hormonales.
- Debe advertirse a las mujeres que estén utilizando anticonceptivos hormonales combinados (AOCs) sobre contactar a su médico en caso de posibles síntomas de trombosis. En caso de trombosis sospechada o confirmada, el uso de AOCs debe ser discontinuado. Debe iniciarse anticoncepción adecuada debido a la teratogenicidad de la terapia anticoagulante (cumarinas),

2. Tumores:

- El factor de riesgo más importante para cáncer de cuello de útero es la infección por VPH (Virus del papiloma humano) persistente. Algunos estudios epidemiológicos han indicado que el uso de AOCs a largo plazo puede contribuir aún más a este aumento del riesgo pero todavía existe controversia acerca del grado en el cual este hallazgo es atribuible a efectos confusos, por ej. Screening cervical y conducta sexual, incluido el uso de anticonceptivos de barrera. Se desconoce la relación entre este efecto y Nuvaring®.
- Un meta-análisis de 54 estudios epidemiológicos informó que existe un ligero aumento del riesgo relativo ($RR = 1,24$) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que actualmente emplean AOCs. Este aumento del riesgo desaparece gradualmente durante el curso de los 10 años posteriores al cese del uso de AOCs. Debido a que el cáncer de mama es raro en mujeres de menos de 40 años, el aumento en el número de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de AOCs es bajo en relación con el riesgo global de cáncer de mama.
- Los casos de cáncer de mama diagnosticados en usuarias de AOCs tienden a ser clínicamente menos avanzados que los diagnosticados en mujeres que nunca los utilizaron. El patrón observado de riesgo aumentado puede deberse a un diagnóstico más precoz de cáncer de mama entre las usuarias de AOCs, los efectos biológicos de los mismos o a una combinación de ambos.
- En raros casos, se han observado tumores hepáticos benignos y, aún más raramente, malignos, en usuarias de AOCs. En casos aislados, estos tumores han

causado hemorragias intraabdominales con riesgo de vida. Por lo tanto, en el diagnóstico diferencial de usuarias de Nuvaring® que presentaran dolor severo en abdomen alto, hepatomegalia o signos de hemorragia intraabdominal, se deberá considerar la existencia de un tumor hepático.

3. Otras condiciones:

☐ ☐ Las mujeres con hipertrigliceridemia, o antecedentes familiares de la misma, pueden tener mayor riesgo de pancreatitis durante el uso de anticonceptivos hormonales.

☐ ☐ Si bien en muchas mujeres que usan anticonceptivos hormonales se han observado pequeños aumentos de la presión arterial, rara vez estos son clínicamente relevantes. No ha sido establecida una relación definitiva entre el uso de anticonceptivos hormonales y la hipertensión clínica. Sin embargo, si durante el uso de Nuvaring® se presenta hipertensión clínicamente significativa de manera sostenida, es prudente que el médico suspenda el uso del anillo y trate la hipertensión. Cuando se considere apropiado, se puede reanudar el uso de Nuvaring® si se logran valores normales de la presión arterial con el tratamiento antihipertensivo.

☐ ☐ Se ha informado la manifestación o agravamiento de las siguientes condiciones tanto durante el embarazo como durante el uso de anticonceptivos hormonales, aunque no se ha demostrado en forma concluyente una asociación con su uso: ictericia y/o prurito relacionado con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de la audición por otoparesis; angioedema (hereditario).

☐ ☐ Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden requerir la interrupción del uso de Nuvaring® hasta que los marcadores de la función hepática se normalicen. La recurrencia de ictericia colestática y/o prurito relacionado con colestasis, que aparecieron por primera vez durante el embarazo o coincidieron con el uso previo de esteroides sexuales requiere la discontinuación del anillo.

☐ ☐ Si bien los estrógenos y los progestágenos pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no se ha demostrado la necesidad de alterar el régimen terapéutico en pacientes con diabetes que utilizan anticonceptivos hormonales en dosis bajas. Sin embargo, las mujeres con diabetes que usan Nuvaring® deberán ser monitoreadas con cuidado, especialmente durante los primeros meses de uso.

☐ ☐ La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa han sido reportadas en asociación con el uso de anticonceptivos hormonales.

☐ ☐ Ocasionalmente, puede presentarse cloasma, en especial en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deberán evitar la exposición al sol o a los rayos ultravioleta durante el uso de Nuvaring®.

□□ Si una mujer padece cualquiera de las siguientes condiciones no podrá insertarse Nuvaring® en forma correcta o podrá de hecho perder el anillo: prolapso uterino, cistocele y/o rectocele, constipación severa o crónica.

En muy raras ocasiones se ha reportado que NuvaRing® es insertado de forma inadvertida en la uretra y que posiblemente termine en la vejiga. Por tanto, la inserción incorrecta debe considerarse en el diagnóstico diferencial en caso de síntomas de cistitis.

□□ Durante el uso de Nuvaring®, las mujeres ocasionalmente pueden experimentar vaginitis. No existen indicios de que la eficacia de Nuvaring® se vea afectada por el tratamiento de la vaginitis, ni que el uso de NuvarinG® afecte el tratamiento de la vaginitis.

□□ En muy raras ocasiones ha sido reportado que el anillo se adhiera al tejido vaginal, necesitando remoción por un profesional de la salud.

□□ Observe cuidadosamente a las mujeres con historia de depresión y discontinue NuvaRing si la depresión recurre o se empeora.

□□ Efectos sobre las globulinas transportadoras: El componente estrógeno puede elevar las concentraciones de globulina transportadora de tiroxina, globulina transportadora de hormonas sexuales y la globulina transportadora de cortisol. La terapia de reemplazo con hormonas tiroideas o cortisol puede necesitar reajuste.

□□ Síndrome de Shock Tóxico (SST): Casos de SST se han reportado por las usuarias de NuvaRing. El SST se ha asociado con los tampones y ciertos anticonceptivos de barrera, y, en algunos casos en los que las usuarias de NuvaRing también estaban usando tampones. No se ha establecido una relación causal entre el uso de NuvaRing y SST. Si una paciente exhibe signos o síntomas de SST, consideren la posibilidad de este diagnóstico e iniciar una evaluación médica adecuada y el tratamiento.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Interacciones con otros medicamentos

Las interacciones entre anticonceptivos hormonales y otros medicamentos pueden dar lugar a hemorragia inesperada y/o falla anticonceptiva. Se han comunicado las siguientes interacciones en la literatura.

Metabolismo hepático: pueden producirse interacciones con medicamentos o herbales que inducen enzimas microsomales, específicamente enzimas citocromo P450 (CYP) los cuales pueden dar como resultado un aumento de la depuración que reduce las concentraciones plasmáticas de las hormonas sexuales y podrían reducir la efectividad de anticonceptivos hormonales combinados, incluyendo NUVARING®. Estos productos incluyen fenitoína, fenobarbital, primidona, bosentan, carbamazepina, rifampicina, y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, algunos

inhibidores de proteasa de VIH (por ejemplo ritonavir) e inhibidores de transcriptasa reversa (por ejemplo efavirenz) y productos que contienen hierba de San Juan).

La inducción enzimática puede ocurrir después de unos pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima es generalmente observada dentro de unas pocas semanas. Después de la discontinuación de la terapia con medicamentos, la inducción enzimática puede durar alrededor de 28 días.

Cuando son coadministrados con anticonceptivos hormonales, muchas combinaciones de inhibidores de proteasa de VIH (por ejemplo nelfinavir) e inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos (por ejemplo nevirapina) y/o combinaciones con medicamentos para tratamiento contra virus de Hepatitis C (VHC) (por ejemplo boceprevir, telaprevir) pueden incrementar o reducir concentraciones plasmáticas de progestinas, incluyendo etonogestrel, o estrógeno. El efecto neto de estos cambios podría ser clínicamente relevante en algunos casos. Las mujeres que reciben algunos de los productos inductores de la actividad enzimática hepática o productos herbales deberán ser informadas sobre la posible reducción de la eficacia de NUVARING®. Un método anticonceptivo de barrera deberá ser usado junto con NUVARING® durante la administración de medicamentos inductores de enzimas hepáticas y por 28 días después de su discontinuación. Nota: NUVARING® no deberá ser usado con un condón femenino.

Si la administración concomitante del fármaco se extiende más allá de las 3 semanas de un ciclo con anillo, se debe insertar el siguiente anillo de inmediato sin dejar el período habitual sin uso del anillo.

Para mujeres en terapia de largo plazo con medicamentos inductores enzimáticos, debe ser considerado un método alternativo de anticoncepción que no sea afectado por medicamentos inductores enzimáticos. En un estudio de interacción farmacocinética, la administración oral de amoxicilina (875 mg, dos veces al día) o doxiciclina (200 mg el día 1, seguidos por 100 mg diarios) durante 10 días con el uso de Nuvaring®, no afectó significativamente la farmacocinética del etonogestrel y el EE.

Los efectos de otros antibióticos en las concentraciones de etonogestrel o etinilestradiol no han sido evaluados.

La administración concomitante de inhibidores fuertes de CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol, itraconazol, claritromicina) o inhibidores moderados de CYP3A4 (por ejemplo fluconazol, diltiazem, eritromicina) podrían incrementar las concentraciones séricas de estrógenos o progestinas, incluyendo etonogestrel. Sobre la base de los datos farmacocinéticos, es improbable que la administración vaginal de antimicóticos y espermicidas afecte la eficacia anticonceptiva y la seguridad de Nuvaring®. Durante el uso concomitante de óvulos antimicóticos, el riesgo de rotura del anillo puede aumentar ligeramente.

Los anticonceptivos hormonales pueden interferir con el metabolismo de otros medicamentos. Por consiguiente, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (por ej., la ciclosporina) o disminuir (p.ej, lamotrigina).

Eventos Adversos:

En la tabla siguiente se listan otros efectos colaterales que han sido informados en usuarias de Nuvaring®.

Todos los eventos adversos están listados por clase órgano sistémica y frecuencia: Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), no común $< 1/100$ a $\geq 1/1000$, raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$) y no conocido (no puede ser estimado a partir de los datos disponibles).

Clasificación por Sistema de órganos	Comunes	No Comunes	Raros	No conocido ¹
Infecciones e infestaciones	Infección vaginal	Cervicitis, Cistitis, infección del tracto urinario		
Trastornos del sistema inmune				Hipersensibilidad
Trastornos de metabolismo y nutrición		Aumento del apetito		
Trastornos psiquiátricos	Depresión, disminución de la libido	Animo alterado		
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, migraña	Mareo, hipoestesia		
Trastornos oculares		Trastornos visuales		
Trastornos vasculares		Oleadas de calor	Tromboembolismo venoso ³ Tromboembolismo arterial ³	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, Náusea	Distensión abdominal, Diarrea, Vómito, Constipación		
Trastornos en piel y tejidos subcutáneos	Acné	Alopecia, Eczema, Prurito, Rash		Urticaria
Trastornos en tejido musculoesquelético y conectivo		Dolor de espalda, espasmos musculares, dolor en extremidad		
Trastornos renales y urinarios		Disuria, Urgencia miccional, polaquiuria		
Trastornos en el sistema reproductivo y senos	Sensibilidad en los senos, prurito genital femenino, dismenorrea, dolor pélvico, flujo vaginal	Amenorrea, malestar en los senos, aumento de masa de los senos, pólipos de cuello uterino, sangrado coital, dispareunia, ectropión del cuello del útero, enfermedad fibroquística de la mama, menorragia, metrorragia, incomodidad pélvica, síndrome premenstrual, espasmos uterinos, sensación de ardor vaginal, olor vaginal, dolor vaginal, molestia vulvovaginal, sequedad vulvovaginal		Trastornos en el pene ² Galactorrea

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		Fatiga, Irritabilidad, Malestar, Edema, Sensación de cuerpo extraño.		
Investigaciones	Aumento de peso	Aumento de la presión sanguínea		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento terapéutico	Malestar de dispositivos médicos, expulsión del dispositivo vaginal anticonceptivo	Complicación del dispositivo anticonceptivo, rotura del dispositivo		
1) Listado de los eventos adversos basados en notificaciones espontáneas. No es posible determinar la frecuencia exacta. 2) "Trastornos del pene" incluye los informes de "reacción local en el pene". 3) Incidencia en los estudios de cohorte observacional: $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$ mujeres-años.				

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, especiales de uso.
- Modificación de interacciones
- Modificación de efectos adversos
- Inserto versión 03 2016
- Información para prescribir versión 03 2016

Nuevas precauciones y advertencias de uso:

Advertencias:

Si se presentan cualquiera de las condiciones/factores de riesgo mencionados a continuación, se deberán considerar los beneficios del uso de Nuvaring® frente a los posibles riesgos para cada mujer en particular y discutirlos con la paciente antes de que decida comenzar a utilizarlo. En el caso de que se agrave, exacerbe o aparezca por primera vez cualquiera de estas condiciones o factores de riesgo, la mujer deberá consultar al médico. El médico deberá, entonces, decidir si se debe discontinuar su uso.

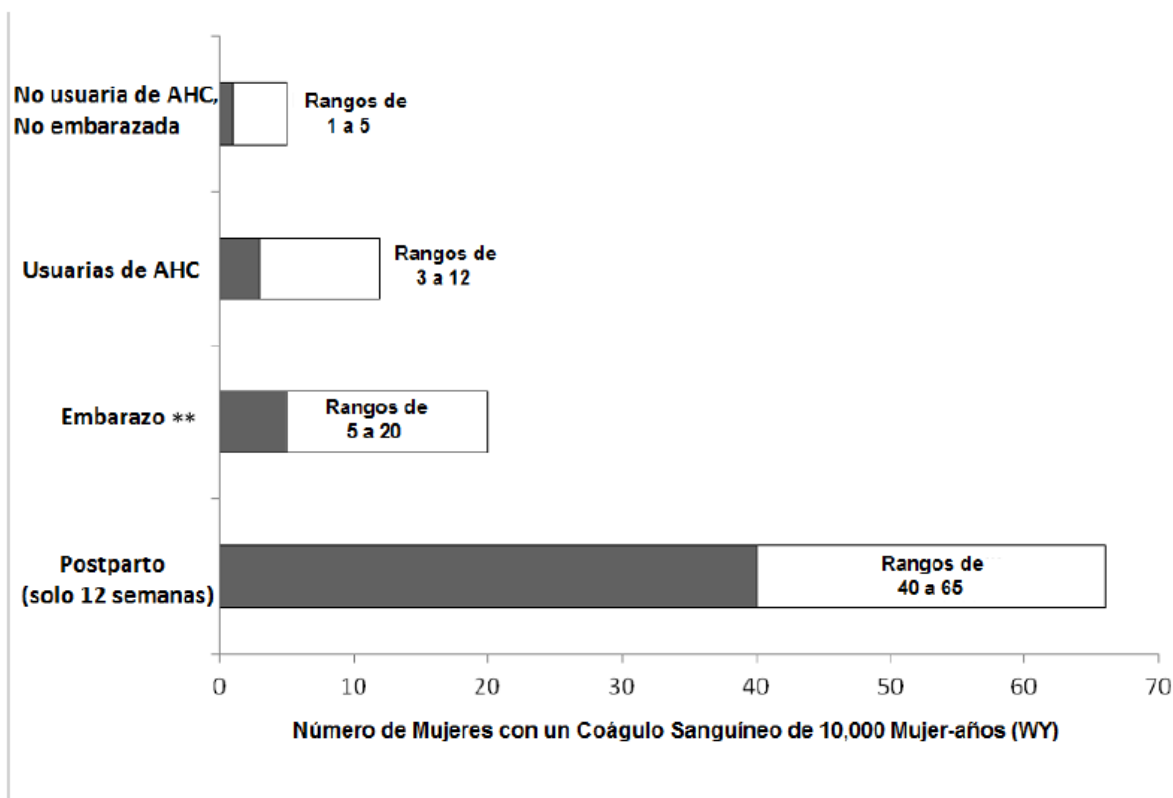
1. Trastornos circulatorios

- El uso de anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) ha sido asociado con la ocurrencia de trombosis venosa (trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar) y trombosfis arterial y complicaciones asociadas, algunas veces con consecuencias fatales. El uso de AHCs conlleva mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en comparación con el no uso. El mayor riesgo de TEV es más elevado durante el primer año de uso de un AHC.

Los datos de un gran estudio de seguridad prospectivo, de cohorte de varios anticonceptivos orales combinados (AOCs) sugiere que el riesgo incrementado en comparación con el de las no usuarias de AOCs es mayor durante los primeros 6 meses de uso de los AOC y está presente después de iniciar un AOC o reiniciar (Seguido de un intervalo libre de píldoras, de 4 semanas o mayor) el mismo AOC o un AOC diferente. Este riesgo aumentado es inferior al riesgo de TEV asociado con el embarazo, el cual se calcula que es de 5 a 20 casos cada 10.000 años-mujer (WY, por sus siglas en inglés). El TEV es fatal en el 1-2% de los casos.

- La figura a continuación muestra el riesgo de desarrollar un TEV para mujeres que no están embarazadas y que no usan AHCs, para mujeres que utilizan AHC, mujeres embarazadas, y para mujeres en período de postparto. Para poner en perspectiva el riesgo de desarrollar TEV: Si 10.000 mujeres que no están embarazadas y que no utilizan AHCs son seguidas durante un año, entre 1 y 5 de estas mujeres desarrollarán un TEV.

Probabilidad de desarrollar un TEV



*AHC=Anticonceptivos hormonales combinados

**Los datos de embarazo según la duración actual del embarazo en los estudios de referencia. Con base en un modelo de suposición que la duración del embarazo es nueve meses, la tasa es 7 a 27 por 10.000 WY.

□□ En estudios requeridos o patrocinados por agencias regulatorias, las usuarias de NuvaRing® tuvieron un riesgo de TEV similar a las usuarias de AOCs. El estudio Transatlántico de Vigilancia Activa en Seguridad Cardiovascular de NuvaRing® (TASC, por sus siglas en inglés), un gran estudio prospectivo observacional, investigó el riesgo de TEV para nuevas usuarias, en intercambio de otros métodos, y aquellas que reinician NuvaRing® y AOCs en una población que es representativa de las usuarias clínicas de rutina. Las mujeres fueron monitoreadas por 24 a 28 meses.

Los resultados mostraron un riesgo similar de TEV entre usuarias de NuvaRing® (Incidencia de TEV de 8.3 por 10.000 WY) y mujeres utilizando AOCs (Incidencia de TEV de 9.2 por 10.000 WY). Para mujeres utilizando AOCs, excluyendo desogestrel (DSG), gestodeno (GSD) y drospirenona (DRSP), la incidencia de TEV fue de 8.5 por 10.000 WY.

Un estudio retrospectivo de cohorte utilizando datos de los 4 planes de salud en los Estados Unidos (“Estudio financiado por la FDA”) mostró una incidencia de

TEV para nuevas usuarias de NuvaRing® de 11.4 eventos por 10.000 WY y para nuevas usuarias de un AOC que contenía levonorgestrel (LNG) de 9.2 eventos por 10.000 WY.

Riesgo Estimado de Tromboembolismo Venoso (Riesgo Relativo) en Usuarias de NuvaRing® en Comparación con Usuarias de Anticonceptivos Orales Combinados (AOCs).

Estudio Epidemiológico (Autor, Año de Publicación) Población estudiada	Producto(s) Comparador	Riesgo Relativo (HR) (95% CI)
TASC (Dinger, 2012)		
Nuevas usuarias, en intercambio de otros métodos, y aquellas que reinician NuvaRing®	Todos los AOCs disponibles durante el periodo del estudio *	HR [†] : 0.8 (0.5-1.5)
	AOCs disponibles, excluyendo anticonceptivos orales que contenían DSG-, GSD-, DRSP	HR [†] : 0.9 (0.4-2.0)
"Estudio financiado por la FDA" (Sidney, 2011)		
Primer uso de un anticonceptivo hormonal combinado (CHC) durante el periodo de estudio	AOCs disponibles durante el periodo del estudio §	HR [¶] : 1.09 (0.55-2.16)
	LNG/0.03 mg etinil estradiol	HR [¶] : 0.96 (0.47-1.95)

* Incluye AOCs que contienen bajas dosis de los siguientes progestinas: acetato de clormadinona, acetato de ciproterona, desogestrel, dienogest, drospirenona, diacetato de etinodiol, gestodeno, levonorgestrel, noretindrona, norgestimato, o norgestrel

† Ajustado por edad, IMC, tiempo de uso, e historia de TEV

§ Incluye dosis bajas de AOCs que contienen las siguientes progestinas: norgestimato, noretindrona, o levonorgestrel.

¶ Ajustado por edad, sitio, año de ingreso al estudio.

- **Muy raramente se han informado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, por ej. venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinales, en las usuarias de AHCs.**
- **Los síntomas de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales o de un accidente cerebrovascular pueden incluir: dolor y/o edematización unilateral en miembros inferiores; dolor torácico severo repentino, con o sin irradiación al brazo izquierdo; dificultad respiratoria repentina; tos de**

comienzo súbito; cualquier cefalea inusual, severa, prolongada; pérdida repentina de la visión en forma parcial o total; diplopia; lenguaje cercenado o afasia, vértigo, síncope con o sin epilepsia focal, debilidad o entumecimiento muy marcado que afecta repentinamente un lado o una parte del cuerpo, trastornos motores, abdomen 'agudo'.

- El riesgo de tromboembolismo venoso aumenta con:

- Aumento de la edad;
- Antecedentes familiares positivos (es decir, un hermano o progenitor que alguna vez haya tenido tromboembolismo venoso a una edad relativamente joven), Si se sospecha predisposición hereditaria, la mujer deberá ser derivada a un especialista para asesoramiento antes de que ella tome una decisión sobre el uso de cualquier anticonceptivo hormonal;
- Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier cirugía de miembros inferiores, o trauma mayor. En estos casos, se recomienda interrumpir el uso de anticonceptivos hormonales (en el caso de cirugía electiva por lo menos con cuatro semanas de anticipación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de recuperar la movilidad por completo.
- Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²);
- Y posiblemente también con tromboflebitis superficial y venas varicosas. No hay consenso sobre el posible papel de estas condiciones en la etiología de la trombosis venosa.

- El riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales aumenta con:

- Aumento de la edad;
- el tabaquismo (el riesgo es mayor cuanto mayor sea el consumo de tabaco y la edad, especialmente en mujeres mayores de 35 años)
- dislipoproteinemia;
- obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²);
- hipertensión
- migraña;
- cardiopatía valvular;
- fibrilación auricular;
- antecedentes familiares positivos (es decir, un hermano o progenitor que alguna vez haya tenido tromboembolismo venoso a una edad relativamente joven), Si se sospecha predisposición hereditaria, la mujer deberá ser derivada a un especialista para asesoramiento antes de que ella tome una decisión sobre el uso de cualquier anticonceptivo hormonal;

- Los factores bioquímicos que pueden ser indicio de predisposición hereditaria o adquirida para trombosis venosa o arterial incluyen resistencia a la Proteína C Activada (PCA), hiperhomocisteinemia, deficiencia de antitrombina-III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).

Otras condiciones médicas que han sido asociadas con eventos adversos circulatorios incluyen diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa) y enfermedad de células falciformes.

- Debe considerarse el aumento de riesgo de tromboembolismo en el puerperio
- Un aumento de la frecuencia o la severidad de la migraña durante el uso de anticonceptivos hormonales (que puede ser prodrómico de un evento cerebrovascular) puede ser una razón para interrumpir de inmediato el uso de anticonceptivos hormonales.
- Debe advertirse a las mujeres que estén utilizando anticonceptivos hormonales combinados (AOCs) sobre contactar a su médico en caso de posibles síntomas de trombosis. En caso de trombosis sospechada o confirmada, el uso de AOCs debe ser discontinuado. Debe iniciarse anticoncepción adecuada debido a la teratogenicidad de la terapia anticoagulante (cumarinas),

2. Tumores:

- El factor de riesgo más importante para cáncer de cuello de útero es la infección por VPH (Virus del papiloma humano) persistente. Algunos estudios epidemiológicos han indicado que el uso de AOCs a largo plazo puede contribuir aún más a este aumento del riesgo pero todavía existe controversia acerca del grado en el cual este hallazgo es atribuible a efectos confusos, por ej. Screening cervical y conducta sexual, incluido el uso de anticonceptivos de barrera. Se desconoce la relación entre este efecto y Nuvaring®.
- Un meta-análisis de 54 estudios epidemiológicos informó que existe un ligero aumento del riesgo relativo ($RR = 1,24$) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que actualmente emplean AOCs. Este aumento del riesgo desaparece gradualmente durante el curso de los 10 años posteriores al cese del uso de AOCs. Debido a que el cáncer de mama es raro en mujeres de menos de 40 años, el aumento en el número de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de AOCs es bajo en relación con el riesgo global de cáncer de mama.
- Los casos de cáncer de mama diagnosticados en usuarias de AOCs tienden a ser clínicamente menos avanzados que los diagnosticados en mujeres que

nunca los utilizaron. El patrón observado de riesgo aumentado puede deberse a un diagnóstico más precoz de cáncer de mama entre las usuarias de AOCs, los efectos biológicos de los mismos o a una combinación de ambos.

- En raros casos, se han observado tumores hepáticos benignos y, aún más raramente, malignos, en usuarias de AOCs. En casos aislados, estos tumores han causado hemorragias intraabdominales con riesgo de vida. Por lo tanto, en el diagnóstico diferencial de usuarias de Nuvaring® que presentaran dolor severo en abdomen alto, hepatomegalia o signos de hemorragia intraabdominal, se deberá considerar la existencia de un tumor hepático.

3. Otras condiciones:

☐ ☐ Las mujeres con hipertrigliceridemia, o antecedentes familiares de la misma, pueden tener mayor riesgo de pancreatitis durante el uso de anticonceptivos hormonales.

☐ ☐ Si bien en muchas mujeres que usan anticonceptivos hormonales se han observado pequeños aumentos de la presión arterial, rara vez estos son clínicamente relevantes. No ha sido establecida una relación definitiva entre el uso de anticonceptivos hormonales y la hipertensión clínica. Sin embargo, si durante el uso de Nuvaring® se presenta hipertensión clínicamente significativa de manera sostenida, es prudente que el médico suspenda el uso del anillo y trate la hipertensión. Cuando se considere apropiado, se puede reanudar el uso de Nuvaring® si se logran valores normales de la presión arterial con el tratamiento antihipertensivo.

☐ ☐ Se ha informado la manifestación o agravamiento de las siguientes condiciones tanto durante el embarazo como durante el uso de anticonceptivos hormonales, aunque no se ha demostrado en forma concluyente una asociación con su uso: ictericia y/o prurito relacionado con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de la audición por otoesclerosis, angioedema (hereditario).

☐ ☐ Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden requerir la interrupción del uso de Nuvaring® hasta que los marcadores de la función hepática se normalicen. La recurrencia de ictericia colestática y/o prurito relacionado con colestasis, que aparecieron por primera vez durante el embarazo o coincidieron con el uso previo de esteroides sexuales requiere la discontinuación del anillo.

☐ ☐ Si bien los estrógenos y los progestágenos pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no se ha demostrado la necesidad de alterar el régimen terapéutico en pacientes con

diabetes que utilizan anticonceptivos hormonales en dosis bajas. Sin embargo, las mujeres con diabetes que usan Nuvaring® deberán ser monitoreadas con cuidado, especialmente durante los primeros meses de uso.

□□ La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa han sido reportadas en asociación con el uso de anticonceptivos hormonales.

□□ Ocasionalmente, puede presentarse cloasma, en especial en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deberán evitar la exposición al sol o a los rayos ultravioleta durante el uso de Nuvaring®.

□□ Si una mujer padece cualquiera de las siguientes condiciones no podrá insertarse Nuvaring® en forma correcta o podrá de hecho perder el anillo: prolapso uterino, cistocele y/o rectocele, constipación severa o crónica.

En muy raras ocasiones se ha reportado que NuvaRing® es insertado de forma inadvertida en la uretra y que posiblemente termine en la vejiga. Por tanto, la inserción incorrecta debe considerarse en el diagnóstico diferencial en caso de síntomas de cistitis.

□□ Durante el uso de Nuvaring®, las mujeres ocasionalmente pueden experimentar vaginitis. No existen indicios de que la eficacia de Nuvaring® se vea afectada por el tratamiento de la vaginitis, ni que el uso de NuvarinG® afecte el tratamiento de la vaginitis.

□□ En muy raras ocasiones ha sido reportado que el anillo se adhiera al tejido vaginal, necesitando remoción por un profesional de la salud.

□□ Observe cuidadosamente a las mujeres con historia de depresión y discontinue NuvaRing si la depresión recurre o se empeora.

□□ Efectos sobre las globulinas transportadoras: El componente estrógeno puede elevar las concentraciones de globulina transportadora de tiroxina, globulina transportadora de hormonas sexuales y la globulina transportadora de cortisol. La terapia de reemplazo con hormonas tiroideas o cortisol puede necesitar reajuste.

□□ Síndrome de Shock Tóxico (SST): Casos de SST se han reportado por las usuarias de NuvaRing. El SST se ha asociado con los tampones y ciertos anticonceptivos de barrera, y, en algunos casos en los que las usuarias de NuvaRing también estaban usando tampones. No se ha establecido una relación causal entre el uso de NuvaRing y SST. Si una paciente exhibe signos o síntomas de SST, consideren la posibilidad de este diagnóstico e iniciar una evaluación médica adecuada y el tratamiento.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Interacciones con otros medicamentos

Las interacciones entre anticonceptivos hormonales y otros medicamentos pueden dar lugar a hemorragia inesperada y/o falla anticonceptiva. Se han comunicado las siguientes interacciones en la literatura.

Metabolismo hepático: pueden producirse interacciones con medicamentos o herbales que inducen enzimas microsomales, específicamente enzimas citocromo P450 (CYP) los cuales pueden dar como resultado un aumento de la depuración que reduce las concentraciones plasmáticas de las hormonas sexuales y podrían reducir la efectividad de anticonceptivos hormonales combinados, incluyendo NUVARING®. Estos productos incluyen fenitoína, fenobarbital, primidona, bosentan, carbamazepina, rifampicina, y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, algunos inhibidores de proteasa de VIH (por ejemplo ritonavir) e inhibidores de transcriptasa reversa (por ejemplo efavirenz) y productos que contienen hierba de San Juan).

La inducción enzimática puede ocurrir después de unos pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima es generalmente observada dentro de unas pocas semanas. Después de la discontinuación de la terapia con medicamentos, la inducción enzimática puede durar alrededor de 28 días.

Cuando son coadministrados con anticonceptivos hormonales, muchas combinaciones de inhibidores de proteasa de VIH (por ejemplo nelfinavir) e inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos (por ejemplo nevirapina) y/o combinaciones con medicamentos para tratamiento contra virus de Hepatitis C (VHC) (por ejemplo boceprevir, telaprevir) pueden incrementar o reducir concentraciones plasmáticas de progestinas, incluyendo etonogestrel, o estrógeno. El efecto neto de estos cambios podría ser clínicamente relevante en algunos casos. Las mujeres que reciben algunos de los productos inductores de la actividad enzimática hepática o productos herbales deberán ser informadas sobre la posible reducción de la eficacia de NUVARING®. Un método anticonceptivo de barrera deberá ser usado junto con NUVARING® durante la administración de medicamentos inductores de enzimas hepáticas y por 28 días después de su discontinuación. Nota: NUVARING® no deberá ser usado con un condón femenino.

Si la administración concomitante del fármaco se extiende más allá de las 3 semanas de un ciclo con anillo, se debe insertar el siguiente anillo de inmediato sin dejar el período habitual sin uso del anillo.

Para mujeres en terapia de largo plazo con medicamentos inductores enzimáticos, debe ser considerado un método alternativo de anticoncepción que no sea afectado por medicamentos inductores enzimáticos. En un estudio de interacción farmacocinética, la administración oral de amoxicilina (875 mg, dos veces al día) o doxiciclina (200 mg el día 1, seguidos por 100 mg diarios) durante 10 días con el uso de Nuvaring®, no afectó significativamente la farmacocinética del etonogestrel y el EE.

Los efectos de otros antibióticos en las concentraciones de etonogestrel o etinilestradiol no han sido evaluados.

La administración concomitante de inhibidores fuertes de CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol, itraconazol, claritromicina) o inhibidores moderados de CYP3A4 (por ejemplo fluconazol, diltiazem, eritromicina) podrían incrementar las concentraciones séricas de estrógenos o progestinas, incluyendo etonogestrel. Sobre la base de los datos farmacocinéticos, es improbable que la administración vaginal de antimicóticos y espermicidas afecte la eficacia anticonceptiva y la seguridad de Nuvaring®. Durante el uso concomitante de óvulos antimicóticos, el riesgo de rotura del anillo puede aumentar ligeramente. Los anticonceptivos hormonales pueden interferir con el metabolismo de otros medicamentos. Por consiguiente, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (por ej., la ciclosporina) o disminuir (p.ej, lamotrigina).

Eventos Adversos:

En la tabla siguiente se listan otros efectos colaterales que han sido informados en usuarias de Nuvaring®.

Todos los eventos adversos están listados por clase órgano sistémica y frecuencia: Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), no común $< 1/100$ a $\geq 1/1000$, raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$) y no conocido (no puede ser estimado a partir de los datos disponibles).

Clasificación por Sistema de órganos	Comunes	No Comunes	Raros	No conocido ¹
Infecciones e infestaciones	Infección vaginal	Cervicitis, Cistitis, infección del tracto urinario		
Trastornos del sistema inmune				Hipersensibilidad
Trastornos de metabolismo y nutrición		Aumento del apetito		
Trastornos psiquiátricos	Depresión, disminución de la libido	Animo alterado		
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, migraña	Mareo, hipoestesia		
Trastornos oculares		Trastornos visuales		
Trastornos vasculares		Oleadas de calor	Tromboembolismo venoso ³ Tromboembolismo arterial ³	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, Náusea	Distensión abdominal, Diarrea, Vómito, Constipación		
Trastornos en piel y tejidos subcutáneos	Acné	Alopecia, Eczema, Prurito, Rash		Urticaria
Trastornos en tejido musculoesquelético y conectivo		Dolor de espalda, espasmos musculares, dolor en extremidad		
Trastornos renales y urinarios		Disuria, Urgencia miccional, polaquiuria		

Trastornos en el sistema reproductivo y senos	Sensibilidad en los senos, prurito genital femenino, dismenorrea, dolor pélvico, flujo vaginal	Amenorrea, malestar en los senos, aumento de masa de los senos, pólipos de cuello uterino, sangrado coital, dispareunia, ectropión del cuello del útero, enfermedad fibroquística de la mama, menorragia, metrorragia, incomodidad pélvica, síndrome premenstrual, espasmos uterinos, sensación de ardor vaginal, olor vaginal, dolor vaginal, molestia vulvovaginal, sequedad vulvovaginal		Trastornos en el pene ² Galactorrea
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		Fatiga, Irritabilidad, Malestar, Edema, Sensación de cuerpo extraño.		
Investigaciones	Aumento de peso	Aumento de la presión sanguínea		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento terapéutico	Malestar de dispositivos médicos, expulsión del dispositivo vaginal anticonceptivo	Complicación del dispositivo anticonceptivo, rotura del dispositivo		
¹) Listado de los eventos adversos basados en notificaciones espontáneas. No es posible determinar la frecuencia exacta. ²) "Trastornos del pene" incluye los informes de "reacción local en el pene". ³) Incidencia en los estudios de cohorte observacional: $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$ mujeres-años.				

3.4.5 CIRCLET® ANILLO VAGINAL

Expediente : 20055021
 Radicado : 2016099498
 Fecha : 25/07/2016
 Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Composición: Cada anillo vaginal contiene 11.7mg de Etonogestrel + 2.7mg de Etinilestradiol

Forma farmacéutica: Sistema de liberación

Indicaciones: Anticonceptivo.

Contraindicaciones: (Del registro)

- Presencia o antecedentes de trombosis con o sin embolismo pulmonar.
- Presencia o antecedentes de trombosis arterial (por ejemplo accidente cerebrovascular, infarto del miocardio) o pródromos de una trombosis (por ejemplo angina de pecho o ataque isquémico transitorio).
- Predisposición conocida de trombosis venosa o arterial, con o sin afectación hereditaria como por ejemplo resistencia a la proteína c activada (APC), deficiencia de antitrombina -iii, deficiencia de proteína c, deficiencia de proteínas, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolipidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).
- Cirugía mayor con inmovilización prolongada
- Historia de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Diabetes mellitus con compromiso vascular.
- La presencia de un factor de riesgo severo, o de múltiples factores de riesgo para trombosis venosa o arterial.
- Pancreatitis o antecedentes de la misma si está asociada con hipertrigliceridemia severa.
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática severa en la medida que los valores de la función hepática no se hayan normalizado.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Conocimiento o sospecha de malignidades de los órganos genitales o mamas, influenciadas por los esteroides sexuales.
- Sangrado vaginal no diagnosticado
- Conocimiento o sospecha de embarazo. Lactancia
- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes.

Precauciones y advertencias:

Adminístrese con precaución en pacientes con hipertensión, ictericia y/o prurito relacionado con colestasis enfermedad de crohn, colitis ulcerativa, cloasma, enfermedad renal, cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, corea de sydenham, pérdida de audición relacionada con otosclerosis, angioedema, diabetes, epilepsia. Puede ocurrir inserción incorrecta o pérdida del anillo en pacientes con: prolapso uterino, cistocele y/o rectocele, constipación severa o crónica.

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 de uso.
- Inserto versión 03 2016
- Información para prescribir versión 03 2016

Nuevas precauciones y advertencias de uso:

Advertencias

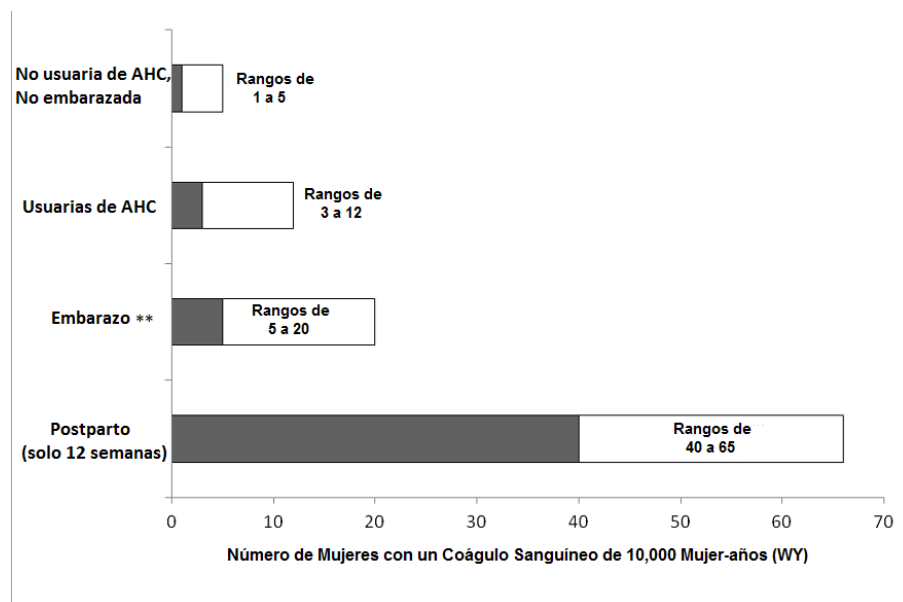
Si se presentan cualquiera de las condiciones/factores de riesgo mencionados a continuación, se deberán considerar los beneficios del uso de Circlet® frente a los posibles riesgos para cada mujer en particular y discutirlos con la paciente antes de que decida comenzar a utilizarlo. En el caso de que se agrave, exacerbe o aparezca por primera vez cualquiera de estas condiciones o factores de riesgo, la mujer deberá consultar al médico. El médico deberá, entonces, decidir si se debe descontinuar su uso.

1. Trastornos circulatorios

El uso de anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) ha sido asociado con la ocurrencia de trombosis venosa (trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar) y trombosis arterial y complicaciones asociadas, algunas veces con consecuencias fatales. El uso de AHCs conlleva mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en comparación con el no uso. El mayor riesgo de TEV es más elevado durante el primer año de uso de un AHC. Los datos de un gran estudio de seguridad prospectivo, de cohorte de varios anticonceptivos orales combinados (AOCs) sugiere que el riesgo incrementado en comparación con el de las no usuarias de AOCs es mayor durante los primeros 6 meses de uso de los AOC y está presente después de iniciar un AOC o reiniciar (Seguido de un intervalo libre de píldoras, de 4 semanas o mayor) el mismo AOC o un AOC diferente. Este riesgo aumentado es inferior al riesgo de TEV asociado con el embarazo, el cual se calcula que es de 5 a 20 casos cada 10.000 años-mujer (WY, por sus siglas en inglés). El TEV es fatal en el 1-2% de los casos.

□ La figura a continuación muestra el riesgo de desarrollar un TEV para mujeres que no están embarazadas y que no usan AHCs, para mujeres que utilizan AHC, mujeres embarazadas, y para mujeres en período de postparto. Para poner en perspectiva el riesgo de desarrollar TEV: Si 10.000 mujeres que no están embarazadas y que no utilizan AHCs son seguidas durante un año, entre 1 y 5 de estas mujeres desarrollarán un TEV.

Probabilidad de desarrollar un TEV



*AHC=Anticonceptivos hormonales combinados

**Los datos de embarazo según la duración actual del embarazo en los estudios de referencia. Con base en un modelo de Suposición que la duración del embarazo es nueve meses, la tasa es 7 a 27 por 10.000 WY.

Un estudio retrospectivo de cohorte utilizando datos de los 4 planes de salud en los Estados Unidos ("Estudio financiado por la FDA") mostró una incidencia de TEV para nuevas usuarias de Circlet® de 11.4 eventos por 10.000 WY y para nuevas usuarias de un AOC que contenía levonorgestrel (LNG) de 9.2 eventos por 10.000 WY.

Riesgo Estimado de Tromboembolismo Venoso (Riesgo Relativo) en Usuarias de Circlet® en Comparación con Usuarias de Anticonceptivos Orales Combinados (AOCs).

Estudio Epidemiológico (Autor, Año de Publicación) Población estudiada	Producto(s) Comparador	Riesgo Relativo (HR) (95% CI)
TASC (Dinger, 2012) Nuevas usuarias, en intercambio de otros métodos, y aquellas que reinician Circlet®	Todos los AOCs disponibles durante el periodo del estudio *	HR [†] : 0.8 (0.5-1.5)
	AOCs disponibles, excluyendo anticonceptivos orales que contenían DSG-, GSD-, DRSP	HR [†] : 0.9 (0.4-2.0)
"Estudio financiado por la FDA" (Sidney, 2011) Primer uso de un anticonceptivo hormonal combinado (CHC) durante el periodo de estudio	AOCs disponibles durante el periodo del estudio § LNG/0.03 mg etinil estradiol	HR [¶] : 1.09 (0.55-2.16) HR [¶] : 0.96 (0.47-1.95)

* Incluye AOCs que contienen bajas dosis de los siguientes progestinas: acetato de clormadinona, acetato de ciproterona, desogestrel, dienogest, drospirenona, diacetato de etinodiol, gestodeno, levonorgestrel, noretindrona, norgestimato, o norgestrel

† Ajustado por edad, IMC, tiempo de uso, e historia de TEV

§ Incluye dosis bajas de AOCs que contienen las siguientes progestinas: norgestimato, noretindrona, o levonorgestrel.

¶ Ajustado por edad, sitio, año de ingreso al estudio

Muy raramente se han informado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, por ej. venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinales, en las usuarias de AHCs.

□ Los síntomas de eventos tromboticos/tromboembólicos venosos o arteriales o de un accidente cerebrovascular pueden incluir: dolor y/o edematización unilateral en miembros inferiores; dolor torácico severo repentino, con o sin irradiación al brazo izquierdo; dificultad respiratoria repentina; tos de comienzo súbito; cualquier cefalea inusual, severa, prolongada; pérdida repentina de la visión en forma parcial o total; diplopia; lenguaje cercenado o afasia, vértigo, síncope con o sin epilepsia focal, debilidad o entumecimiento muy marcado que afecta repentinamente un lado o una parte del cuerpo, trastornos motores, abdomen 'agudo'.

□ El riesgo de tromboembolismo venoso aumenta con:

- Aumento de la edad;
- antecedentes familiares positivos (es decir, un hermano o progenitor que alguna vez haya tenido tromboembolismo venoso a una edad relativamente joven), Si se sospecha predisposición hereditaria, la mujer deberá ser derivada a un especialista para asesoramiento antes de que ella tome una decisión sobre el uso de cualquier anticonceptivo hormonal;
- Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier cirugía de miembros inferiores, o trauma mayor. En estos casos, se recomienda interrumpir el uso de

anticonceptivos hormonales (en el caso de cirugía electiva por lo menos con cuatro semanas de anticipación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de recuperar la movilidad por completo.

- Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²);
- Y posiblemente también con tromboflebitis superficial y venas varicosas.

No hay consenso sobre el posible papel de estas condiciones en la etiología de la trombosis venosa.

- ☐ El riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales aumenta con:
 - Aumento de la edad;
 - el tabaquismo (el riesgo es mayor cuanto mayor sea el consumo de tabaco y la edad, especialmente en mujeres mayores de 35 años)
 - dislipoproteinemia;
 - obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²);
 - hipertensión
 - migraña;
 - cardiopatía valvular;
 - fibrilación auricular;
 - antecedentes familiares positivos (es decir, un hermano o progenitor que alguna vez haya tenido tromboembolismo venoso a una edad relativamente joven), Si se sospecha predisposición hereditaria, la mujer deberá ser derivada a un especialista para asesoramiento antes de que ella tome una decisión sobre el uso de cualquier anticonceptivo hormonal;
- ☐ Los factores bioquímicos que pueden ser indicio de predisposición hereditaria o adquirida para trombosis venosa o arterial incluyen resistencia a la Proteína C

Activada (PCA), hiperhomocisteinemia, deficiencia de antitrombina-III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).

Otras condiciones médicas que han sido asociadas con eventos adversos circulatorios incluyen diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa) y enfermedad de células falciformes.

- ☐ Debe considerarse el aumento de riesgo de tromboembolismo en el puerperio
- ☐ Un aumento de la frecuencia o la severidad de la migraña durante el uso de anticonceptivos hormonales (que puede ser prodrómico de un evento cerebrovascular) puede ser una razón para interrumpir de inmediato el uso de anticonceptivos hormonales.
- ☐ Debe advertirse a las mujeres que estén utilizando anticonceptivos hormonales combinados (AOCs) sobre contactar a su médico en caso de posibles síntomas de

trombosis. En caso de trombosis sospechada o confirmada, el uso de AOCs debe ser discontinuado. Debe iniciarse anticoncepción adecuada debido a la teratogenicidad de la terapia antitrombótica (cumarinas),

2. Tumores

□ El factor de riesgo más importante para cáncer de cuello de útero es la infección por VPH (Virus del papiloma humano) persistente. Algunos estudios epidemiológicos han indicado que el uso de AOCs a largo plazo puede contribuir aún más a este aumento del riesgo pero todavía existe controversia acerca del grado en el cual este hallazgo es atribuible a efectos confusos, por ej. Screening cervical y conducta sexual, incluido el uso de anticonceptivos de barrera. Se desconoce la relación entre este efecto y Circlet®.

□ Un meta-análisis de 54 estudios epidemiológicos informó que existe un ligero aumento del riesgo relativo ($RR = 1,24$) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que actualmente emplean AOCs. Este aumento del riesgo desaparece gradualmente durante el curso de los 10 años posteriores al cese del uso de AOCs. Debido a que el cáncer de mama es raro en mujeres de menos de 40 años, el aumento en el número de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de AOCs es bajo en relación con el riesgo global de cáncer de mama.

Los casos de cáncer de mama diagnosticados en usuarias de AOCs tienden a ser clínicamente menos avanzados que los diagnosticados en mujeres que nunca los utilizaron. El patrón observado de riesgo aumentado puede deberse a un diagnóstico más precoz de cáncer de mama entre las usuarias de AOCs, los efectos biológicos de los mismos o a una combinación de ambos.

□ En raros casos, se han observado tumores hepáticos benignos y, aún más raramente, malignos, en usuarias de AOCs. En casos aislados, estos tumores han causado hemorragias intraabdominales con riesgo de vida. Por lo tanto, en el diagnóstico diferencial de usuarias de Circlet® que presentaran dolor severo en abdomen alto, hepatomegalia o signos de hemorragia intraabdominal, se deberá considerar la existencia de un tumor hepático.

3. Otras condiciones

□ Las mujeres con hipertrigliceridemia, o antecedentes familiares de la misma, pueden tener mayor riesgo de pancreatitis durante el uso de anticonceptivos hormonales.

□ Si bien en muchas mujeres que usan anticonceptivos hormonales se han observado pequeños aumentos de la presión arterial, rara vez estos son clínicamente relevantes. No ha sido establecida una relación definitiva entre el uso de anticonceptivos hormonales y la hipertensión clínica. Sin embargo, si durante el uso de Circlet® se presenta hipertensión clínicamente significativa de manera sostenida, es prudente que

el médico suspenda el uso del anillo y trate la hipertensión. Cuando se considere apropiado, se puede reanudar el uso de Circlet® si se logran valores normales de la presión arterial con el tratamiento antihipertensivo.

☐ Se ha informado la manifestación o agravamiento de las siguientes condiciones tanto durante el embarazo como durante el uso de anticonceptivos hormonales, aunque no se ha demostrado en forma concluyente una asociación con su uso:

Ictericia y/o prurito relacionado con colestasis; formación de cálculos biliares; Porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de la audición por otosclerosis, Angioedema (hereditario).

☐ Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden requerir la interrupción del uso de Circlet® hasta que los marcadores de la función hepática se normalicen. La recurrencia de ictericia colestática y/o prurito relacionado con colestasis, que aparecieron por primera vez durante el embarazo o coincidieron con el uso previo de esteroides sexuales requiere la discontinuación del anillo.

☐ Si bien los estrógenos y los progestágenos pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no se ha demostrado la necesidad de alterar el régimen terapéutico en pacientes con diabetes que utilizan anticonceptivos hormonales en dosis bajas. Sin embargo, las mujeres con diabetes que usan Circlet® deberán ser monitoreadas con cuidado, especialmente durante los primeros meses de uso.

☐ La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa han sido reportadas en asociación con el uso de anticonceptivos hormonales.

☐ Ocasionalmente, puede presentarse cloasma, en especial en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deberán evitar la exposición al sol o a los rayos ultravioleta durante el uso de Circlet®.

☐ Si una mujer padece cualquiera de las siguientes condiciones no podrá insertarse Circlet® en forma correcta o podrá de hecho perder el anillo: prolapso uterino, cistocele y/o rectocele, constipación severa o crónica. En muy raras ocasiones se ha reportado que Circlet® es insertado de forma inadvertida en la uretra y que posiblemente termine en la vejiga. Por tanto, la inserción incorrecta debe considerarse en el diagnóstico diferencial en caso de síntomas de cistitis.

☐ Durante el uso de Circlet®, las mujeres ocasionalmente pueden experimentar vaginitis. No existen indicios de que la eficacia de Circlet® se vea afectada por el tratamiento de la vaginitis, ni que el uso de Circlet® afecte el tratamiento de la vaginitis.

- ☐ En muy raras ocasiones ha sido reportado que el anillo se adhiera al tejido vaginal, necesitando remoción por un profesional de la salud.
- ☐ Observe cuidadosamente a las mujeres con historia de depresión y discontinue Circlet® si la depresión recurre o se empeora.
- ☐ Efectos sobre las globulinas transportadoras: El componente estrógeno puede elevar las concentraciones de globulina transportadora de tiroxina, globulina transportadora de hormonas sexuales y la globulina transportadora de cortisol. La terapia de reemplazo con hormonas tiroideas o cortisol puede necesitar reajuste.
- ☐ Síndrome de Shock Tóxico (SST): Casos de SST se han reportado por las usuarias de Circlet®. El SST se ha asociado con los tampones y ciertos anticonceptivos de barrera, y, en algunos casos en los que las usuarias de Circlet® también estaban usando tampones. No se ha establecido una relación causal entre el uso de Circlet® y SST. Si una paciente exhibe signos o síntomas de SST, consideren la posibilidad de este diagnóstico e iniciar una evaluación médica adecuada y el tratamiento.

Examen médico/consulta médica

Antes de iniciar o reinstituir el uso de Circlet® se deberá realizar una historia clínica completa (incluidos los antecedentes médicos familiares) y se deberá excluir la posibilidad de embarazo. La presión arterial y el examen físico deberán estar orientados por las contraindicaciones y las advertencias. Se deberá recomendar a la mujer que lea cuidadosamente el prospecto y que siga las recomendaciones proporcionadas. La frecuencia y la naturaleza de estas evaluaciones deberán basarse en la práctica clínica establecida y adaptarse a cada mujer.

Se deberá informar a las mujeres que Circlet® no protege contra las infecciones por VIH (SIDA) y otras enfermedades de transmisión sexual.

Eficacia reducida

La eficacia de Circlet® puede ser reducida en el evento de no-cumplimiento, o administración concomitante de medicamentos que reduzcan la concentración plasmática de etonogestrel.

Disminución del control de los ciclos

Durante el uso de Circlet® puede producirse sangrado irregular (manchado o sangrado inesperado). Si se producen irregularidades del sangrado después de ciclos previamente regulares durante el uso de Circlet® de acuerdo con el régimen recomendado, entonces se deberán considerar causas no hormonales, y se indica aplicar medidas diagnósticas adecuadas para excluir una malignidad o embarazo. Estas pueden incluir legado.

Durante el período sin anillo, puede no presentarse sangrado por supresión en algunas mujeres. Si Circlet® ha sido utilizado de acuerdo con las instrucciones descritas en el Punto 4.2, es improbable que la mujer quede embarazada. Sin embargo, si Circlet® no ha sido utilizado siguiendo estas instrucciones antes de la primera falta de sangrado por supresión o si se han producido dos faltas, se debe excluir la posibilidad de embarazo antes de continuar con el uso de Circlet®.

Exposición masculina al etinilestradiol y etonogestrel

El alcance y posible papel farmacológico de la exposición de las parejas sexuales masculinas al etinilestradiol y etonogestrel por absorción a través del pene no han sido examinados.

Rotura del anillo

Raramente se ha informado rotura de Circlet® durante el uso. Debido a que el núcleo de Circlet® es sólido, su contenido se mantendrá intacto y la liberación de hormonas no se verá significativamente afectada. En el caso de rotura del anillo, es probable que el mismo sea expulsado. En el caso de rotura de Circlet®, la mujer deberá desechar el anillo y reemplazarlo con uno nuevo.

Expulsión

Se han informado casos en que Circlet® ha sido expulsado, por ejemplo si el anillo no se ha insertado correctamente, durante la extracción de un tampón, durante la relación sexual, o en caso de estreñimiento crónico o grave. Por lo tanto, es una buena costumbre para la mujer, verificar regularmente la presencia de Circlet®. Si Circlet® es expulsado accidentalmente, la mujer deberá seguir las instrucciones indicadas.

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:

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 de uso.**
- **Inserto versión 03 2016**
- **Información para prescribir versión 03 2016**

Nuevas precauciones y advertencias de uso:

Advertencias

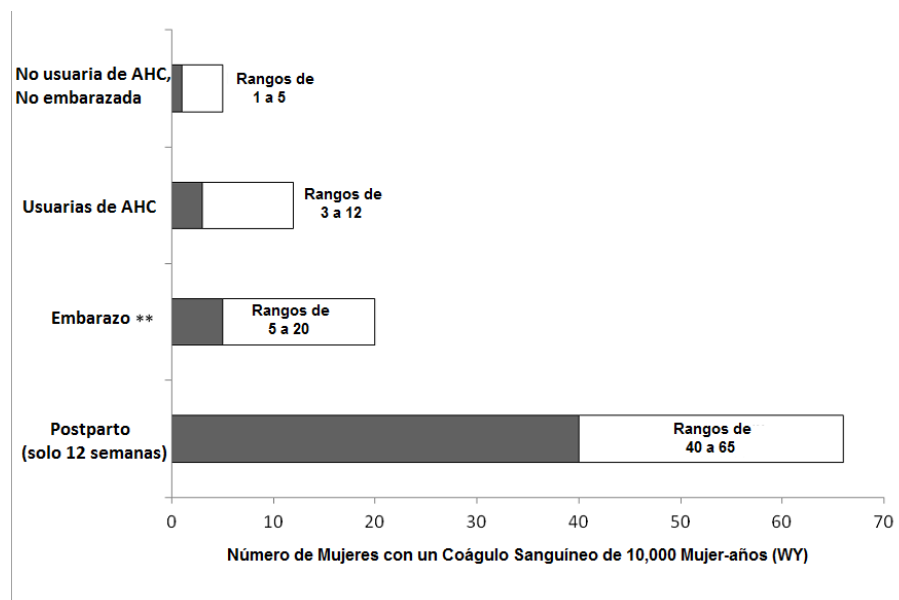
Si se presentan cualquiera de las condiciones/factores de riesgo mencionados a continuación, se deberán considerar los beneficios del uso de Circlet® frente a los posibles riesgos para cada mujer en particular y discutirlos con la paciente antes de que decida comenzar a utilizarlo. En el caso de que se agrave, exacerbe o aparezca por primera vez cualquiera de estas condiciones o factores de riesgo, la mujer deberá consultar al médico. El médico deberá, entonces, decidir si se debe discontinuar su uso.

1. Trastornos circulatorios

El uso de anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) ha sido asociado con la ocurrencia de trombosis venosa (trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar) y trombosis arterial y complicaciones asociadas, algunas veces con consecuencias fatales. El uso de AHCs conlleva mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en comparación con el no uso. El mayor riesgo de TEV es más elevado durante el primer año de uso de un AHC. Los datos de un gran estudio de seguridad prospectivo, de cohorte de varios anticonceptivos orales combinados (AOCs) sugiere que el riesgo incrementado en comparación con el de las no usuarias de AOCs es mayor durante los primeros 6 meses de uso de los AOC y está presente después de iniciar un AOC o reiniciar (Seguido de un intervalo libre de píldoras, de 4 semanas o mayor) el mismo AOC o un AOC diferente. Este riesgo aumentado es inferior al riesgo de TEV asociado con el embarazo, el cual se calcula que es de 5 a 20 casos cada 10.000 años-mujer (WY, por sus siglas en inglés). El TEV es fatal en el 1-2% de los casos.

□ La figura a continuación muestra el riesgo de desarrollar un TEV para mujeres que no están embarazadas y que no usan AHCs, para mujeres que utilizan AHC, mujeres embarazadas, y para mujeres en período de postparto. Para poner en perspectiva el riesgo de desarrollar TEV: Si 10.000 mujeres que no están embarazadas y que no utilizan AHCs son seguidas durante un año, entre 1 y 5 de estas mujeres desarrollarán un TEV.

Probabilidad de desarrollar un TEV



***AHC=Anticonceptivos hormonales combinados**

****Los datos de embarazo según la duración actual del embarazo en los estudios de referencia. Con base en un modelo de Suposición que la duración del embarazo es nueve meses, la tasa es 7 a 27 por 10.000 WY.**

Un estudio retrospectivo de cohorte utilizando datos de los 4 planes de salud en los Estados Unidos (“Estudio financiado por la FDA”) mostró una incidencia de TEV para nuevas usuarias de Circlet® de 11.4 eventos por 10.000 WY y para nuevas usuarias de un AOC que contenía levonorgestrel (LNG) de 9.2 eventos por 10.000 WY.

Riesgo Estimado de Tromboembolismo Venoso (Riesgo Relativo) en Usuarias de Circlet® en Comparación con Usuarias de Anticonceptivos Orales Combinados (AOCs).

Estudio Epidemiológico (Autor, Año de Publicación) Población estudiada	Producto(s) Comparador	Riesgo Relativo (HR) (95% CI)
TASC (Dinger, 2012) Nuevas usuarias, en intercambio de otros métodos, y aquellas que reinician Circlet®	Todos los AOCs disponibles durante el periodo del estudio *	HR [†] : 0.8 (0.5-1.5)
	AOCs disponibles, excluyendo anticonceptivos orales que contenían DSG-, GSD-, DRSP	HR [†] : 0.9 (0.4-2.0)
"Estudio financiado por la FDA" (Sidney, 2011) Primer uso de un anticonceptivo hormonal combinado (CHC) durante el periodo de estudio	AOCs disponibles durante el periodo del estudio § LNG/0.03 mg etinil estradiol	HR [¶] : 1.09 (0.55-2.16) HR [¶] : 0.96 (0.47-1.95)

* Incluye AOCs que contienen bajas dosis de los siguientes progestinas: acetato de clormadinona, acetato de ciproterona, desogestrel, dienogest, drospirenona, diacetato de etinodiol, gestodeno, levonorgestrel, noretindrona, norgestimato, o norgestrel

† Ajustado por edad, IMC, tiempo de uso, e historia de TEV

§ Incluye dosis bajas de AOCs que contienen las siguientes progestinas: norgestimato, noretindrona, o levonorgestrel.

¶ Ajustado por edad, sitio, año de ingreso al estudio

Muy raramente se han informado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, por ej. venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinales, en las usuarias de AHCs.

□ Los síntomas de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales o de un accidente cerebrovascular pueden incluir: dolor y/o edematización unilateral en miembros inferiores; dolor torácico severo repentino, con o sin irradiación al brazo izquierdo; dificultad respiratoria repentina; tos de comienzo súbito; cualquier cefalea inusual, severa, prolongada; pérdida repentina de la visión en forma parcial o total; diplopia; lenguaje cercenado o afasia, vértigo, síncope con o sin epilepsia focal, debilidad o entumecimiento muy marcado que afecta repentinamente un lado o una parte del cuerpo, trastornos motores, abdomen 'agudo'.

□ El riesgo de tromboembolismo venoso aumenta con:

- Aumento de la edad;
- antecedentes familiares positivos (es decir, un hermano o progenitor que alguna vez haya tenido tromboembolismo venoso a una edad relativamente joven), Si se sospecha predisposición hereditaria, la mujer deberá ser derivada a un especialista para asesoramiento antes de que ella tome una decisión sobre el uso de cualquier anticonceptivo hormonal;

- Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier cirugía de miembros inferiores, o trauma mayor. En estos casos, se recomienda interrumpir el uso de anticonceptivos hormonales (en el caso de cirugía electiva por lo menos con cuatro semanas de anticipación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de recuperar la movilidad por completo.
- Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²);
- Y posiblemente también con tromboflebitis superficial y venas varicosas.

No hay consenso sobre el posible papel de estas condiciones en la etiología de la trombosis venosa.

- ☐ El riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales aumenta con:
 - Aumento de la edad;
 - el tabaquismo (el riesgo es mayor cuanto mayor sea el consumo de tabaco y la edad, especialmente en mujeres mayores de 35 años)
 - dislipoproteinemia;
 - obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²);
 - hipertensión
 - migraña;
 - cardiopatía valvular;
 - fibrilación auricular;
 - antecedentes familiares positivos (es decir, un hermano o progenitor que alguna vez haya tenido tromboembolismo venoso a una edad relativamente joven), Si se sospecha predisposición hereditaria, la mujer deberá ser derivada a un especialista para asesoramiento antes de que ella tome una decisión sobre el uso de cualquier anticonceptivo hormonal;
- ☐ Los factores bioquímicos que pueden ser indicio de predisposición hereditaria o adquirida para trombosis venosa o arterial incluyen resistencia a la Proteína C

Activada (PCA), hiperhomocisteinemia, deficiencia de antitrombina-III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).

Otras condiciones médicas que han sido asociadas con eventos adversos circulatorios incluyen diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa) y enfermedad de células falciformes.

- ☐ Debe considerarse el aumento de riesgo de tromboembolismo en el puerperio
- ☐ Un aumento de la frecuencia o la severidad de la migraña durante el uso de anticonceptivos hormonales (que puede ser prodrómico de un evento cerebrovascular) puede ser una razón para interrumpir de inmediato el uso de anticonceptivos hormonales.

☐ Debe advertirse a las mujeres que estén utilizando anticonceptivos hormonales combinados (AOCs) sobre contactar a su médico en caso de posibles síntomas de trombosis. En caso de trombosis sospechada o confirmada, el uso de AOCs debe ser discontinuado. Debe iniciarse anticoncepción adecuada debido a la teratogenicidad de la terapia anticoagulante (cumarinas),

2. Tumores

☐ El factor de riesgo más importante para cáncer de cuello de útero es la infección por VPH (Virus del papiloma humano) persistente. Algunos estudios epidemiológicos han indicado que el uso de AOCs a largo plazo puede contribuir aún más a este aumento del riesgo pero todavía existe controversia acerca del grado en el cual este hallazgo es atribuible a efectos confusos, por ej. Screening cervical y conducta sexual, incluido el uso de anticonceptivos de barrera. Se desconoce la relación entre este efecto y Circlet®.

☐ Un meta-análisis de 54 estudios epidemiológicos informó que existe un ligero aumento del riesgo relativo (RR = 1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que actualmente emplean AOCs. Este aumento del riesgo desaparece gradualmente durante el curso de los 10 años posteriores al cese del uso de AOCs. Debido a que el cáncer de mama es raro en mujeres de menos de 40 años, el aumento en el número de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de AOCs es bajo en relación con el riesgo global de cáncer de mama.

Los casos de cáncer de mama diagnosticados en usuarias de AOCs tienden a ser clínicamente menos avanzados que los diagnosticados en mujeres que nunca los utilizaron. El patrón observado de riesgo aumentado puede deberse a un diagnóstico más precoz de cáncer de mama entre las usuarias de AOCs, los efectos biológicos de los mismos o a una combinación de ambos.

☐ En raros casos, se han observado tumores hepáticos benignos y, aún más raramente, malignos, en usuarias de AOCs. En casos aislados, estos tumores han causado hemorragias intraabdominales con riesgo de vida. Por lo tanto, en el diagnóstico diferencial de usuarias de Circlet® que presentaran dolor severo en abdomen alto, hepatomegalia o signos de hemorragia intraabdominal, se deberá considerar la existencia de un tumor hepático.

3. Otras condiciones

☐ Las mujeres con hipertrigliceridemia, o antecedentes familiares de la misma, pueden tener mayor riesgo de pancreatitis durante el uso de anticonceptivos hormonales.

☐ Si bien en muchas mujeres que usan anticonceptivos hormonales se han observado pequeños aumentos de la presión arterial, rara vez estos son clínicamente relevantes. No ha sido establecida una relación definitiva entre el uso de anticonceptivos hormonales y la hipertensión clínica. Sin embargo, si durante el uso de Circlet® se presenta hipertensión clínicamente significativa de manera sostenida, es prudente que el médico suspenda el uso del anillo y trate la hipertensión. Cuando se considere apropiado, se puede reanudar el uso de Circlet® si se logran valores normales de la presión arterial con el tratamiento antihipertensivo.

☐ Se ha informado la manifestación o agravamiento de las siguientes condiciones tanto durante el embarazo como durante el uso de anticonceptivos hormonales, aunque no se ha demostrado en forma concluyente una asociación con su uso:

Ictericia y/o prurito relacionado con colestasis; formación de cálculos biliares; Porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de la audición por otoparesis, Angioedema (hereditario).

☐ Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden requerir la interrupción del uso de Circlet® hasta que los marcadores de la función hepática se normalicen. La recurrencia de ictericia colestática y/o prurito relacionado con colestasis, que aparecieron por primera vez durante el embarazo o coincidieron con el uso previo de esteroides sexuales requiere la discontinuación del anillo.

☐ Si bien los estrógenos y los progestágenos pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no se ha demostrado la necesidad de alterar el régimen terapéutico en pacientes con diabetes que utilizan anticonceptivos hormonales en dosis bajas. Sin embargo, las mujeres con diabetes que usan Circlet® deberán ser monitoreadas con cuidado, especialmente durante los primeros meses de uso.

☐ La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa han sido reportadas en asociación con el uso de anticonceptivos hormonales.

☐ Ocasionalmente, puede presentarse cloasma, en especial en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deberán evitar la exposición al sol o a los rayos ultravioleta durante el uso de Circlet®.

☐ Si una mujer padece cualquiera de las siguientes condiciones no podrá insertarse Circlet® en forma correcta o podrá de hecho perder el anillo: prolapso uterino, cistocele y/o rectocele, constipación severa o crónica. En muy raras

ocasiones se ha reportado que Circlet® es insertado de forma inadvertida en la uretra y que posiblemente termine en la vejiga. Por tanto, la inserción incorrecta debe considerarse en el diagnóstico diferencial en caso de síntomas de cistitis.

☐ Durante el uso de Circlet®, las mujeres ocasionalmente pueden experimentar vaginitis. No existen indicios de que la eficacia de Circlet® se vea afectada por el tratamiento de la vaginitis, ni que el uso de Circlet® afecte el tratamiento de la vaginitis.

☐ En muy raras ocasiones ha sido reportado que el anillo se adhiera al tejido vaginal, necesitando remoción por un profesional de la salud.

☐ Observe cuidadosamente a las mujeres con historia de depresión y discontinue Circlet® si la depresión recurre o se empeora.

☐ Efectos sobre las globulinas transportadoras: El componente estrógeno puede elevar las concentraciones de globulina transportadora de tiroxina, globulina transportadora de hormonas sexuales y la globulina transportadora de cortisol. La terapia de reemplazo con hormonas tiroideas o cortisol puede necesitar reajuste.

☐ Síndrome de Shock Tóxico (SST): Casos de SST se han reportado por las usuarias de Circlet®. El SST se ha asociado con los tampones y ciertos anticonceptivos de barrera, y, en algunos casos en los que las usuarias de Circlet® también estaban usando tampones. No se ha establecido una relación causal entre el uso de Circlet® y SST. Si una paciente exhibe signos o síntomas de SST, consideren la posibilidad de este diagnóstico e iniciar una evaluación médica adecuada y el tratamiento.

Examen médico/consulta médica

Antes de iniciar o reinstituir el uso de Circlet® se deberá realizar una historia clínica completa (incluidos los antecedentes médicos familiares) y se deberá excluir la posibilidad de embarazo. La presión arterial y el examen físico deberán estar orientados por las contraindicaciones y las advertencias. Se deberá recomendar a la mujer que lea cuidadosamente el prospecto y que siga las recomendaciones proporcionadas. La frecuencia y la naturaleza de estas evaluaciones deberán basarse en la práctica clínica establecida y adaptarse a cada mujer.

Se deberá informar a las mujeres que Circlet® no protege contra las infecciones por VIH (SIDA) y otras enfermedades de transmisión sexual.

Eficacia reducida

La eficacia de Circlet® puede ser reducida en el evento de no-cumplimiento, o administración concomitante de medicamentos que reduzcan la concentración plasmática de etonogestrel.

Disminución del control de los ciclos

Durante el uso de Circlet® puede producirse sangrado irregular (manchado o sangrado inesperado). Si se producen irregularidades del sangrado después de ciclos previamente regulares durante el uso de Circlet® de acuerdo con el régimen recomendado, entonces se deberán considerar causas no hormonales, y se indica aplicar medidas diagnósticas adecuadas para excluir una malignidad o embarazo. Estas pueden incluir legrado.

Durante el período sin anillo, puede no presentarse sangrado por supresión en algunas mujeres. Si Circlet® ha sido utilizado de acuerdo con las instrucciones descritas en el Punto 4.2, es improbable que la mujer quede embarazada. Sin embargo, si Circlet® no ha sido utilizado siguiendo estas instrucciones antes de la primera falta de sangrado por supresión o si se han producido dos faltas, se debe excluir la posibilidad de embarazo antes de continuar con el uso de Circlet®.

Exposición masculina al etinilestradiol y etonogestrel

El alcance y posible papel farmacológico de la exposición de las parejas sexuales masculinas al etinilestradiol y etonogestrel por absorción a través del pene no han sido examinados.

Rotura del anillo

Raramente se ha informado rotura de Circlet® durante el uso. Debido a que el núcleo de Circlet® es sólido, su contenido se mantendrá intacto y la liberación de hormonas no se verá significativamente afectada. En el caso de rotura del anillo, es probable que el mismo sea expulsado. En el caso de rotura de Circlet®, la mujer deberá desechar el anillo y reemplazarlo con uno nuevo.

Expulsión

Se han informado casos en que Circlet® ha sido expulsado, por ejemplo si el anillo no se ha insertado correctamente, durante la extracción de un tampón, durante la relación sexual, o en caso de estreñimiento crónico o grave. Por lo tanto, es una buena costumbre para la mujer, verificar regularmente la presencia de Circlet®. Si Circlet® es expulsado accidentalmente, la mujer deberá seguir las instrucciones indicadas.

3.4.6 MICARDIS AMLO 80mg/5mg

MICARDIS AMLO 80mg/10mg

Expediente : 20017107 / 20017104
Radicado : 2016101465 / 2016101469
Fecha : 27/07/2016
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 80mg de Telmisartan + 5mg de Amlodipino besilato
Cada tableta contiene 80mg de Telmisartan + 10mg de Amlodipino besilato

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión esencial (primaria).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- Hipersensibilidad a los derivados de la dihidropiridina.
- Embarazo.
- Lactancia.
- Obstrucción biliar.
- Insuficiencia hepática grave.
- Shock cardiogénico.
- El uso concomitante de micardis® amlo con aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (índice de filtrado glomerular <60 ml/min/1,73 m²).
- Menores de 18 años.
- Hipertensión renovascular.
- Hiperaldosteronismo primario.

El producto está contraindicado en los casos de afecciones hereditarias raras que pueden presentar incompatibilidad con uno o más excipientes del producto.

Advertencias y precauciones especiales:

Embarazo

Los antagonistas del receptor de la angiotensina ii no se deben administrar como tratamiento inicial durante el embarazo.

A menos que el tratamiento continuo con antagonistas del receptor de la angiotensina ii se considere esencial, la paciente que prevé quedar embarazada debe cambiar por tratamientos antihipertensivos alternativos para los cuales se haya establecido el perfil de seguridad durante el embarazo.

Cuando se diagnostica el embarazo, se debe interrumpir de inmediato el tratamiento con antagonistas del receptor de la angiotensina ii y, de ser necesario, empezar un tratamiento alternativo.

Insuficiencia hepática

El telmisartán se elimina en su mayor parte en la bilis. Es previsible que los pacientes con trastornos obstructivos biliares o insuficiencia hepática tengan una depuración reducida. Además, como ocurre con todos los antagonistas del calcio, la vida media de la amlodipina se prolonga en el paciente con una patología hepática, y no se han establecido las dosis recomendadas. Por lo tanto, micardis® amlo se debe administrar con precaución en esta población.

Hipertensión renovascular

Se produce un aumento del riesgo de hipotensión arterial grave e insuficiencia renal cuando los pacientes que presentan estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un riñón funcional único son tratados con fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Insuficiencia renal y transplante de riñón

Se recomienda el monitoreo periódico del potasio y de los niveles séricos de la creatinina cuando se administra micardis® amlo en pacientes con insuficiencia renal. No se han hecho estudios clínicos con micardis® amlo en pacientes con transplante reciente de riñón.

La amlodipina y el telmisartán no son dializables.

Hipovolemia intravascular

En los pacientes que presentan disminución del volumen plasmático o de la concentración de sodio en plasma debido a tratamiento diurético intensivo, dieta restringida en sal, diarrea o vómitos pueden presentarse síntomas de hipotensión arterial, especialmente después de la primera dosis. Estos trastornos se deben corregir antes de empezar el tratamiento con micardis® amlo.

Bloqueo dual del sistema renina - angiotensina - aldosterona

Se han descrito cambios en la función renal (insuficiencia renal aguda) en individuos con sensibilidad como resultado de la inhibición del sistema renina - angiotensina - aldosterona, especialmente si se combinan fármacos que afectan este sistema. Micardis® amlo se puede administrar con otros agentes antihipertensivos, pero el bloqueo dual del sistema renina - angiotensina - aldosterona (por ejemplo, por agregado de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina ii o aliskiren el inhibidor de renina directo a un antagonista del receptor de angiotensina ii) se debe limitar a cada caso, con monitoreo de la función renal.

Otros trastornos con estimulación del sistema renina - angiotensina -aldosterona

En los pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen predominantemente de la actividad del sistema renina - angiotensina -aldosterona (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, como la estenosis de la arteria renal), el tratamiento con fármacos que afectan este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, hiperazemia, oliguria, o insuficiencia renal aguda poco frecuente.

Aldosteronismo primario

El paciente con aldosteronismo primario generalmente no responde a los medicamentos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina -angiotensina. Por ello, en este caso no se recomienda la administración de telmisartán.

Estenosis aórtica y de válvula mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

En estos casos, y de la misma manera en que actúan otros vasodilatadores, se indica especial precaución con el paciente que presenta estos trastornos.

Angina de pecho inestable, infarto agudo al miocardio

No existen datos que respalden la administración de micardis® amlo en los casos de angina de pecho inestable y en el transcurso de un infarto de miocardio o dentro del mes de haber tenido infarto de miocardio.

Insuficiencia cardíaca

En un estudio de amlodipina, a largo plazo, comparativo con placebo (praise-2), en pacientes con insuficiencia cardíaca no isquémica nyha iii y iv, la amlodipina se relacionó con un número mayor de informes de edema pulmonar a pesar de no haber una diferencia significativa en la incidencia de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en comparación con el placebo.

Hiperkalemia

Durante el tratamiento con medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, podría presentarse hiperkalemia, especialmente en presencia de alteración de la función renal o insuficiencia cardíaca. Se recomienda controlar el nivel sérico de potasio en los pacientes de riesgo.

Tomando en cuenta la experiencia con fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina, con la administración concomitante de diuréticos que ahorran potasio, suplementos de potasio, sustitutos potásicos de la sal u otros fármacos que pueden aumentar el nivel de potasio en suero (heparina, etc.), puede presentarse un aumento del nivel sérico de potasio. Por esta razón, la co-administración de estos fármacos con telmisartán debe hacerse con prudencia.

Sorbitol

La máxima dosis diaria recomendada de micardis® amlo contiene 337,28 mg de sorbitol. El paciente que tiene la enfermedad hereditaria rara que consiste en intolerancia a la fructosa no debe tomar este medicamento.

Diabetes mellitus

En el paciente diabético con enfermedad coronaria (EC) es decir: alto riesgo cardiovascular, el riesgo de infarto de miocardio fatal y muerte cardiovascular súbita puede aumentar con el tratamiento con agentes hipotensivos, como los bloqueadores del receptor de la angiotensina (BRA) o los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). En el paciente con diabetes mellitus, la EC puede ser asintomática y sin diagnóstico. Al paciente con diabetes mellitus se le deben hacer evaluaciones de diagnóstico adecuadas, por ej., pruebas de esfuerzo con estrés, para detectar y tratar la EC en forma correcta antes de empezar el tratamiento con micardis® amlo.

Otros

Micardis® amlo fue eficaz en el tratamiento de pacientes de raza negra (por lo general, una población con baja concentración de renina).

Como ocurre con cualquier agente antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión sanguínea en el paciente con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica podría provocar infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

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.
- Inserto versión 20150729
- Información para prescribir versión 0275-05 del 29 de julio de 2015

Nuevas precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes
- Hipersensibilidad a los derivados de la dihidropiridina
- Embarazo
- Lactancia
- Obstrucción biliar
- Insuficiencia hepática grave
- Shock cardiogénico

- La combinación de Aliskireno con IECA o ARA II (MICARDIS® AMLO) en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada (Índice de filtración glomerular <60 ml/min/1.73 m²).
- Menores de 18 años
- Hipertensión renovascular
- Hiperaldosteronismo primario

El producto está contraindicado en los casos de afecciones hereditarias raras que pueden presentar incompatibilidad con uno o más excipientes del producto.

Advertencias y precauciones especiales

Embarazo

Los antagonistas del receptor de la angiotensina II no se deben administrar como tratamiento inicial durante el embarazo.

A menos que el tratamiento continuo con antagonistas del receptor de la angiotensina II se considere esencial, la paciente que prevé quedar embarazada debe cambiar por tratamientos antihipertensivos alternativos para los cuales se haya establecido el perfil de seguridad durante el embarazo.

Cuando se diagnostica el embarazo, se debe interrumpir de inmediato el tratamiento con antagonistas del receptor de la angiotensina II y, de ser necesario, empezar un tratamiento alternativo.

Insuficiencia hepática

El telmisartán se elimina en su mayor parte en la bilis. Es previsible que los pacientes con trastornos obstructivos biliares o insuficiencia hepática tengan una depuración reducida. Además, como ocurre con todos los antagonistas del calcio, la vida media de la amlodipina se prolonga en el paciente con una patología hepática, y no se han establecido las dosis recomendadas. Por lo tanto, Micardis® AMLO se debe administrar con precaución en esta población.

Hipertensión renovascular

Se produce un aumento del riesgo de hipotensión arterial grave e insuficiencia renal cuando los pacientes que presentan estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un riñón funcional único son tratados con fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Insuficiencia renal y transplante de riñón

Se recomienda el monitoreo periódico del potasio y de los niveles séricos de la creatinina cuando se administra Micardis® AMLO en pacientes con insuficiencia renal. No se han hecho estudios clínicos con Micardis® AMLO en pacientes con transplante reciente de riñón.

La amlodipina y el telmisartán no son dializables.

Hipovolemia intravascular

En los pacientes que presentan disminución del volumen plasmático o de la concentración de sodio en plasma debido a tratamiento diurético intensivo, dieta restringida en sal, diarrea o vómitos pueden presentarse síntomas de hipotensión arterial, especialmente después de la primera dosis. Estos trastornos se deben corregir antes de empezar el tratamiento con Micardis® AMLO.

Bloqueo dual del sistema renina - angiotensina - aldosterona

Se han descrito cambios en la función renal (insuficiencia renal aguda) en individuos con sensibilidad como resultado de la inhibición del sistema renina - angiotensina - aldosterona, especialmente si se combinan fármacos que afectan este sistema. Micardis® AMLO se puede administrar con otros agentes antihipertensivos, pero el bloqueo dual del sistema renina - angiotensina - aldosterona (por ejemplo, por agregado de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina II o aliskiren el inhibidor de renina directo a un antagonista del receptor de angiotensina II) se debe limitar a cada caso, con monitoreo de la función renal. (ver Contraindicaciones).

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.

No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética

Otros trastornos con estimulación del sistema renina - angiotensina -aldosterona

En los pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen predominantemente de la actividad del sistema renina - angiotensina -aldosterona (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, como la estenosis de la arteria renal), el tratamiento con fármacos que afectan este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, hiperazomia, oliguria, o insuficiencia renal aguda poco frecuente.

Aldosteronismo primario

El paciente con aldosteronismo primario generalmente no responde a los medicamentos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina -angiotensina. Por ello, en este caso no se recomienda la administración de telmisartán.

Estenosis aórtica y de válvula mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

En estos casos, y de la misma manera en que actúan otros vasodilatadores, se indica especial precaución con el paciente que presenta estos trastornos.

Angina de pecho inestable, infarto agudo al miocardio

No existen datos que respalden la administración de Micardis® AMLO en los casos de angina de pecho inestable y en el transcurso de un infarto de miocardio o dentro del mes de haber tenido infarto de miocardio.

Insuficiencia cardíaca

En un estudio de amlodipina, a largo plazo, comparativo con placebo (PRAISE-2), en pacientes con insuficiencia cardíaca no isquémica NYHA III y IV, la amlodipina se relacionó con un número mayor de informes de edema pulmonar a pesar de no haber una diferencia significativa en la incidencia de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en comparación con el placebo.

Hiperkalemia

Durante el tratamiento con medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, podría presentarse hiperkalemia, especialmente en presencia de alteración de la función renal o insuficiencia cardíaca. Se recomienda controlar el nivel sérico de potasio en los pacientes de riesgo.

Tomando en cuenta la experiencia con fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina, con la administración concomitante de diuréticos que ahorran potasio, suplementos de potasio, sustitutos potásicos de la sal u otros fármacos que pueden aumentar el nivel de potasio en suero (heparina, etc.), puede presentarse un aumento del nivel sérico de potasio. Por esta razón, la co-administración de estos fármacos con telmisartán debe hacerse con prudencia.

Sorbitol

La máxima dosis diaria recomendada de MICARDIS® AMLO contiene 337,28 mg de sorbitol. El paciente que tiene la enfermedad hereditaria rara que consiste en intolerancia a la fructosa no debe tomar este medicamento.

Diabetes mellitus

En el paciente diabético con enfermedad coronaria (EC) es decir : alto riesgo cardiovascular, el riesgo de infarto de miocardio fatal y muerte cardiovascular súbita puede aumentar con el tratamiento con agentes hipotensivos, como los bloqueadores del receptor de la angiotensina (BRA) o los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). En el paciente con diabetes mellitus, la EC puede ser asintomática y sin diagnóstico. Al paciente con diabetes mellitus se le deben hacer evaluaciones de diagnóstico adecuadas, por ej., pruebas de esfuerzo con estrés, para detectar y tratar la EC en forma correcta antes de empezar el tratamiento con MICARDIS® AMLO.

Otros

Micardis® AMLO fue eficaz en el tratamiento de pacientes de raza negra (por lo general, una población con baja concentración de renina).

Como ocurre con cualquier agente antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión sanguínea en el paciente con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica podría provocar infarto de miocardio o 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 el producto de la referencia:

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión 20150729
- Información para prescribir versión 0275-05 del 29 de julio de 2015

Nuevas precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes
- Hipersensibilidad a los derivados de la dihidropiridina
- Embarazo
- Lactancia
- Obstrucción biliar
- Insuficiencia hepática grave
- Shock cardiogénico
- La combinación de Aliskireno con IECA o ARA II (MICARDIS® AMLO) en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada (Índice de filtración glomerular <60 ml/min/1.73 m²).
- Menores de 18 años
- Hipertensión renovascular
- Hiperaldosteronismo primario

El producto está contraindicado en los casos de afecciones hereditarias raras que pueden presentar incompatibilidad con uno o más excipientes del producto.

Advertencias y precauciones especiales

Embarazo

Los antagonistas del receptor de la angiotensina II no se deben administrar como tratamiento inicial durante el embarazo.

A menos que el tratamiento continuo con antagonistas del receptor de la angiotensina II se considere esencial, la paciente que prevé quedar embarazada

debe cambiar por tratamientos antihipertensivos alternativos para los cuales se haya establecido el perfil de seguridad durante el embarazo.

Cuando se diagnostica el embarazo, se debe interrumpir de inmediato el tratamiento con antagonistas del receptor de la angiotensina II y, de ser necesario, empezar un tratamiento alternativo.

Insuficiencia hepática

El telmisartán se elimina en su mayor parte en la bilis. Es previsible que los pacientes con trastornos obstructivos biliares o insuficiencia hepática tengan una depuración reducida. Además, como ocurre con todos los antagonistas del calcio, la vida media de la amlodipina se prolonga en el paciente con una patología hepática, y no se han establecido las dosis recomendadas. Por lo tanto, Micardis® AMLO se debe administrar con precaución en esta población.

Hipertensión renovascular

Se produce un aumento del riesgo de hipotensión arterial grave e insuficiencia renal cuando los pacientes que presentan estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un riñón funcional único son tratados con fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Insuficiencia renal y transplante de riñón

Se recomienda el monitoreo periódico del potasio y de los niveles séricos de la creatinina cuando se administra Micardis® AMLO en pacientes con insuficiencia renal. No se han hecho estudios clínicos con Micardis® AMLO en pacientes con transplante reciente de riñón.

La amlodipina y el telmisartán no son dializables.

Hipovolemia intravascular

En los pacientes que presentan disminución del volumen plasmático o de la concentración de sodio en plasma debido a tratamiento diurético intensivo, dieta restringida en sal, diarrea o vómitos pueden presentarse síntomas de hipotensión arterial, especialmente después de la primera dosis. Estos trastornos se deben corregir antes de empezar el tratamiento con Micardis® AMLO.

Bloqueo dual del sistema renina - angiotensina - aldosterona

Se han descrito cambios en la función renal (insuficiencia renal aguda) en individuos con sensibilidad como resultado de la inhibición del sistema renina - angiotensina - aldosterona, especialmente si se combinan fármacos que afectan este sistema. Micardis® AMLO se puede administrar con otros agentes antihipertensivos, pero el bloqueo dual del sistema renina - angiotensina - aldosterona (por ejemplo, por agregado de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina II o aliskiren el inhibidor de renina directo a un antagonista del

receptor de angiotensina II) se debe limitar a cada caso, con monitoreo de la función renal. (ver Contraindicaciones).

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.

No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética

Otros trastornos con estimulación del sistema renina - angiotensina -aldosterona
En los pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen predominantemente de la actividad del sistema renina - angiotensina -aldosterona (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, como la estenosis de la arteria renal), el tratamiento con fármacos que afectan este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, hiperazemia, oliguria, o insuficiencia renal aguda poco frecuente.

Aldosteronismo primario

El paciente con aldosteronismo primario generalmente no responde a los medicamentos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina - angiotensina. Por ello, en este caso no se recomienda la administración de telmisartán.

Estenosis aórtica y de válvula mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva
En estos casos, y de la misma manera en que actúan otros vasodilatadores, se indica especial precaución con el paciente que presenta estos trastornos.

Angina de pecho inestable, infarto agudo al miocardio

No existen datos que respalden la administración de Micardis® AMLO en los casos de angina de pecho inestable y en el transcurso de un infarto de miocardio o dentro del mes de haber tenido infarto de miocardio.

Insuficiencia cardíaca

En un estudio de amlodipina, a largo plazo, comparativo con placebo (PRAISE-2), en pacientes con insuficiencia cardíaca no isquémica NYHA III y IV, la amlodipina se relacionó con un número mayor de informes de edema pulmonar a pesar de no haber una diferencia significativa en la incidencia de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en comparación con el placebo.

Hiperkalemia

Durante el tratamiento con medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, podría presentarse hiperkalemia, especialmente en presencia de alteración de la función renal o insuficiencia cardíaca. Se recomienda controlar el nivel sérico de potasio en los pacientes de riesgo.

Tomando en cuenta la experiencia con fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina, con la administración concomitante de diuréticos que ahorran potasio, suplementos de potasio, sustitutos potásicos de la sal u otros fármacos que pueden aumentar el nivel de potasio en suero (heparina, etc.), puede presentarse un aumento del nivel sérico de potasio. Por esta razón, la co-administración de estos fármacos con telmisartán debe hacerse con prudencia.

Sorbitol

La máxima dosis diaria recomendada de MICARDIS® AMLO contiene 337,28 mg de sorbitol. El paciente que tiene la enfermedad hereditaria rara que consiste en intolerancia a la fructosa no debe tomar este medicamento.

Diabetes mellitus

En el paciente diabético con enfermedad coronaria (EC) es decir : alto riesgo cardiovascular, el riesgo de infarto de miocardio fatal y muerte cardiovascular súbita puede aumentar con el tratamiento con agentes hipotensivos, como los bloqueadores del receptor de la angiotensina (BRA) o los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). En el paciente con diabetes mellitus, la EC puede ser asintomática y sin diagnóstico. Al paciente con diabetes mellitus se le deben hacer evaluaciones de diagnóstico adecuadas, por ej., pruebas de esfuerzo con estrés, para detectar y tratar la EC en forma correcta antes de empezar el tratamiento con MICARDIS® AMLO.

Otros

Micardis® AMLO fue eficaz en el tratamiento de pacientes de raza negra (por lo general, una población con baja concentración de renina).

Como ocurre con cualquier agente antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión sanguínea en el paciente con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica podría provocar infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

Adicionalmente, dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 02 de 2015, numeral 3.6.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda dar por terminado el llamado a Revisión de Oficio para el producto de la referencia.

3.4.7 MARVELON® TABLETAS

Expediente : 204090
 Radicado : 2016102313
 Fecha : 28/07/2016
 Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 0.15mg de Desogestrel + 0.03mg 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 advertencias especiales y precauciones de uso.
- Información para prescribir versión 03-2016

Nuevas advertencias especiales y precauciones de uso:

Advertencias especiales y precauciones de uso

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.

1. Trastornos circulatorios

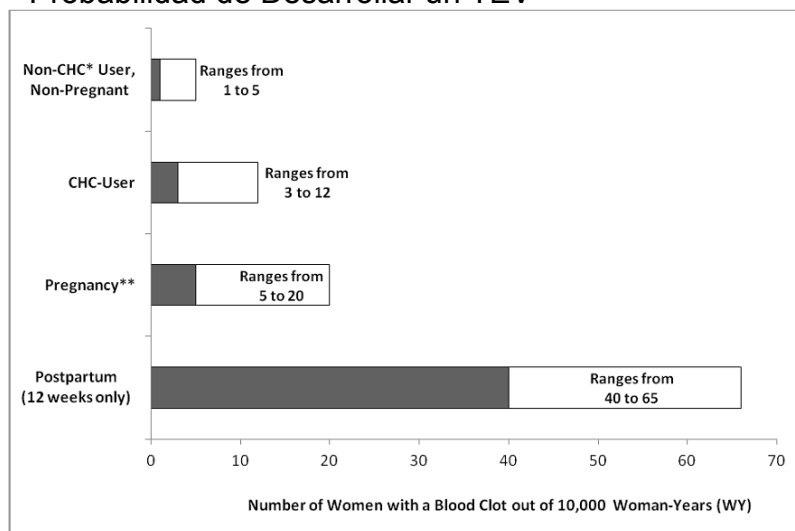
- Estudios epidemiológicos han mostrado una asociación entre el uso de AHCs y un riesgo incrementado de enfermedades trombóticas y tromboembólicas arteriales y venosas tales como infarto del miocardio, apoplejía, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Estos eventos ocurren raramente.
- El uso 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 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



*CHC=Anticonceptivo hormonal combinado

**Datos de embarazo basados en la duración real del embarazo en estudios de referencia.

Basados en un modelo de hipótesis que la duración del embarazo es nueve meses, la tasa es 7 a

27 por 10.000 mujeres-año.

- 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/tromboembolicos 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; 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:
 - o El aumento de la edad;
 - o 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;
 - o la obesidad (índice de masa corporal superior a 30 Kg/m²);
 - o 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.
 - o 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 tromboembolicas arteriales incrementa con:
 - o El aumento de la edad;
 - o 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);
 - o la dislipoproteínemia;
 - o la obesidad (índice de masa corporal superior a 30 Kg/m²);
 - o la hipertensión;
 - o la migraña;
 - o la enfermedad valvular cardiaca;
 - o la fibrilación auricular;
 - o 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”.

- Otras condiciones médicas que se han asociado con eventos circulatorios adversos incluyen la diabetes mellitus, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome urémico hemolítico, 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.

2. 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 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 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 intraabdominal en mujeres que toman AOCs.

3. 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 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.
- 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.

Examen médico/consultas

Previo al inicio o reiniciación de Marvelon® deberá realizarse una historia médica completa (incluyendo antecedentes familiares) y descartarse embarazo. La presión

sanguínea debe ser medida y si está clínicamente indicado debe realizarse un examen físico guiado por las contraindicaciones y advertencias y precauciones. La frecuencia y naturaleza de chequeos periódicos adicionales deben estar basadas en las guías de práctica establecidas y ser adaptadas de manera individual.

Deberá advertirse a las mujeres que los anticonceptivos orales no protegen contra las infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana -VIH- (SIDA) ni otras enfermedades de transmisión sexual.

Eficacia reducida

La eficacia de Marvelon® puede reducirse en caso de olvido de toma de las tabletas, trastornos gastrointestinales, o uso concomitante de medicamentos que disminuyen la concentración plasmática de etonogestrel, el metabolito activo de desogestrel.

Reducción del control del ciclo

Con todos los anticonceptivos orales combinados, podría ocurrir sangrado irregular (manchado de la prenda o sangrado manifiesto), especialmente durante los primeros meses de empleo. En consecuencia, la evaluación de cualquier sangrado irregular es significativa solamente después de un intervalo de adaptación consistente en alrededor de tres ciclos.

Si las irregularidades del sangrado persistieran u ocurrieran después de ciclos previamente regulares, entonces deberán considerarse causas no hormonales y habrán de indicarse medidas diagnósticas adecuadas, para descartar la presencia de un embarazo o de malignidad. Estas medidas podrían incluir el legrado.

En algunas mujeres, podría no ocurrir sangrado por supresión durante el intervalo sin tomar las tabletas. Si se ha tomado el anticonceptivo oral combinado de acuerdo con las instrucciones descritas en la sección 4.2, es improbable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si no se ha tomado el anticonceptivo oral combinado de acuerdo con dichas instrucciones antes del primer sangrado por supresión ausente, o si no se dieran dos sangrados por supresión, deberá descartarse un embarazo antes de continuar con el uso de los anticonceptivos orales combinados.

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

- **Modificación de advertencias especiales y precauciones de uso.**
- **Información para prescribir versión 03-2016**

Nuevas advertencias especiales y precauciones de uso:

Advertencias especiales y precauciones de uso

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.

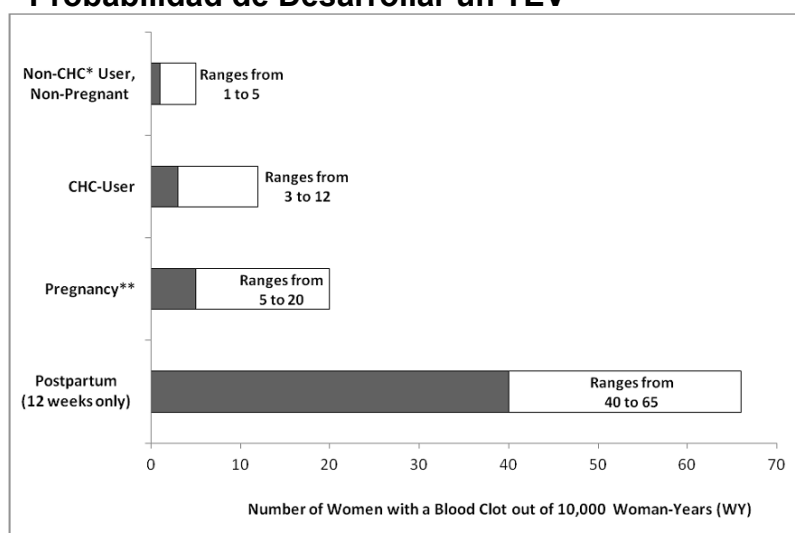
1. Trastornos circulatorios

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



*CHC=Anticonceptivo hormonal combinado

**Datos de embarazo basados en la duración real del embarazo en estudios de referencia.

Basados en un modelo de hipótesis que la duración del embarazo es nueve meses, la tasa es 7 a

27 por 10.000 mujeres-año.

- 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; 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:

- o El aumento de la edad;

- o 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;

- o la obesidad (índice de masa corporal superior a 30 Kg/m²);

- o 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.

- o 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:

- o El aumento de la edad;

- o 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);

- o la dislipoproteinemia;

- o la obesidad (índice de masa corporal superior a 30 Kg/m²);

- o la hipertensión;

- o la migraña;

- o la enfermedad valvular cardíaca;

- o la fibrilación auricular;

- o 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”).

- Otras condiciones médicas que se han asociado con eventos circulatorios adversos incluyen la diabetes mellitus, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome urémico hemolítico, 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.

2. 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 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 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 intraabdominal en mujeres que toman AOCs.

3. 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 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.
- 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.

Examen médico/consultas

Previo al inicio o reiniciación de Marvelon® deberá realizarse una historia médica completa (incluyendo antecedentes familiares) y descartarse embarazo. La presión sanguínea debe ser medida y si está clínicamente indicado debe realizarse un examen físico guiado por las contraindicaciones y advertencias y precauciones. La frecuencia y naturaleza de chequeos periódicos adicionales

deben estar basadas en las guías de práctica establecidas y ser adaptadas de manera individual.

Deberá advertirse a las mujeres que los anticonceptivos orales no protegen contra las infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana -VIH- (SIDA) ni otras enfermedades de transmisión sexual.

Eficacia reducida

La eficacia de Marvelon® puede reducirse en caso de olvido de toma de las tabletas, trastornos gastrointestinales, o uso concomitante de medicamentos que disminuyen la concentración plasmática de etonogestrel, el metabolito activo de desogestrel.

Reducción del control del ciclo

Con todos los anticonceptivos orales combinados, podría ocurrir sangrado irregular (manchado de la prenda o sangrado manifiesto), especialmente durante los primeros meses de empleo. En consecuencia, la evaluación de cualquier sangrado irregular es significativa solamente después de un intervalo de adaptación consistente en alrededor de tres ciclos.

Si las irregularidades del sangrado persistieran u ocurrieran después de ciclos previamente regulares, entonces deberán considerarse causas no hormonales y habrán de indicarse medidas diagnósticas adecuadas, para descartar la presencia de un embarazo o de malignidad. Estas medidas podrían incluir el legrado.

En algunas mujeres, podría no ocurrir sangrado por supresión durante el intervalo sin tomar las tabletas. Si se ha tomado el anticonceptivo oral combinado de acuerdo con las instrucciones descritas en la sección 4.2, es improbable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si no se ha tomado el anticonceptivo oral combinado de acuerdo con dichas instrucciones antes del primer sangrado por supresión ausente, o si no se dieran dos sangrados por supresión, deberá descartarse un embarazo antes de continuar con el uso de los anticonceptivos orales combinados.

3.4.8 MERCILON® TABLETAS

Expediente : 55959
 Radicado : 2016102322
 Fecha : 28/07/2016
 Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 0.15mg de desogestrel + 0.02mg 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 advertencias especiales y precauciones de uso.
- Información para prescribir versión 03-2016

Nuevas advertencias especiales y precauciones de uso:

Advertencias

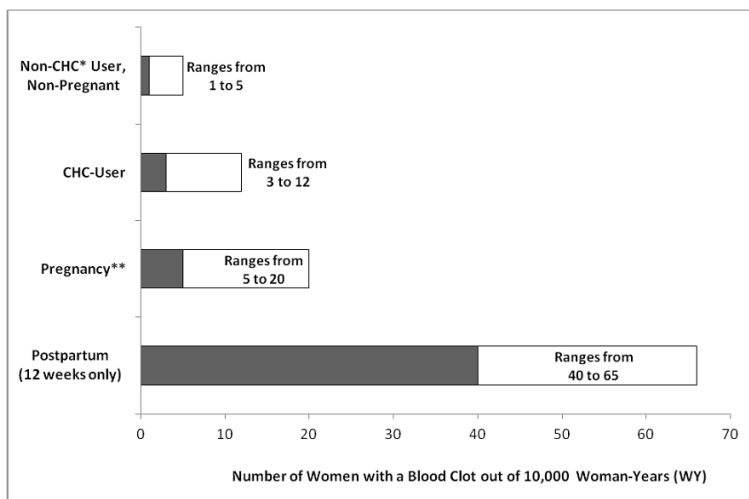
Si cualquiera de las condiciones/factores de riesgo mencionadas abajo se encuentra presente, los beneficios de los Anticonceptivos hormonales combinados (AHC) deben ser sopesados contra los posibles riesgos en forma individual para cada mujer antes de que decida iniciar su uso. En caso de empeoramiento, 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.

1. Problemas Circulatorios.

- Los estudios epidemiológicos han mostrado una asociación entre el uso de AHC y un aumento del riesgo de enfermedades tromboticas 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



*CHC=Anticonceptivo hormonal combinado

**Datos de embarazo basados en la duración real del embarazo en estudios de referencia.

Basados en un modelo de hipótesis que la duración del embarazo es nueve meses, la tasa es 7 a

27 por 10.000 mujeres-año.

- 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; 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:
 - o El aumento de la edad;
 - o 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;
 - o la obesidad (índice de masa corporal superior a 30 Kg/m²);
 - o 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.

o 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:

- o El aumento de la edad; o 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); o la dislipoproteínemia;

- o la obesidad (índice de masa corporal superior a 30 Kg/m²);

- o la hipertensión;

- o la migraña;

- o la enfermedad valvular cardíaca;

- o la fibrilación auricular;

- o 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”.

- Otras condiciones médicas que se han asociado con eventos circulatorios adversos incluyen la diabetes mellitus, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome urémico hemolítico, 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.

2. 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 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 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 intraabdominal en mujeres que toman AOCs.

3. 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 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.

Examen Médico/ Consulta

Previo al inicio o reinstitución de Mercilon® debe tomarse una historia médica completa (incluyendo historia familiar) y el embarazo debe ser descartado. La presión arterial debe ser medida y si es indicado clínicamente, un examen físico debe ser desarrollado, guiado por las contraindicaciones y advertencias. La frecuencia y la naturaleza de los chequeos periódicos posteriores deben estar basadas en las guías de práctica establecidas y ser adaptadas a la paciente individual. Deberá advertirse a las mujeres que los anticonceptivos orales no protegen contra las infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana -VIH- (SIDA) ni otras enfermedades de transmisión sexual.

Eficacia reducida

La eficacia de Mercilon® puede reducirse en caso de olvido de toma de las tabletas, trastornos gastrointestinales, o uso concomitante de medicamentos que disminuyen la concentración plasmática de etonogestrel, el metabolito activo de desogestrel.

Disminución del control del ciclo

Con todos los AOCs, se puede presentar sangrado irregular (manchado o sangrado adelantado), especialmente durante los primeros meses de uso.

Por lo tanto, la evaluación de cualquier sangrado irregular es solo significativa después de un intervalo de adaptación de aproximadamente tres ciclos.

Si persisten las irregularidades en el sangrado o se presentan después de varios ciclos regulares previos, entonces se debe pensar en causas no hormonales y están indicadas las medidas diagnósticas adecuadas para excluir enfermedades malignas o embarazo. Estas pueden incluir un legrado.

En algunas mujeres el sangrado de abstinencia puede no presentarse durante el intervalo libre de tabletas. Si el AOC se ha tomado de acuerdo a las instrucciones descritas en la sección 4.2, es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si el AOC no se ha tomado de acuerdo a estas instrucciones antes de la ausencia del primer sangrado por abstinencia o si dejan de presentarse dos sangrados por abstinencia, se debe descartar un embarazo antes de continuar utilizando el AOC.

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

- **Modificación de advertencias especiales y precauciones de uso.**

Nuevas advertencias especiales y precauciones de uso:

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.

1. 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

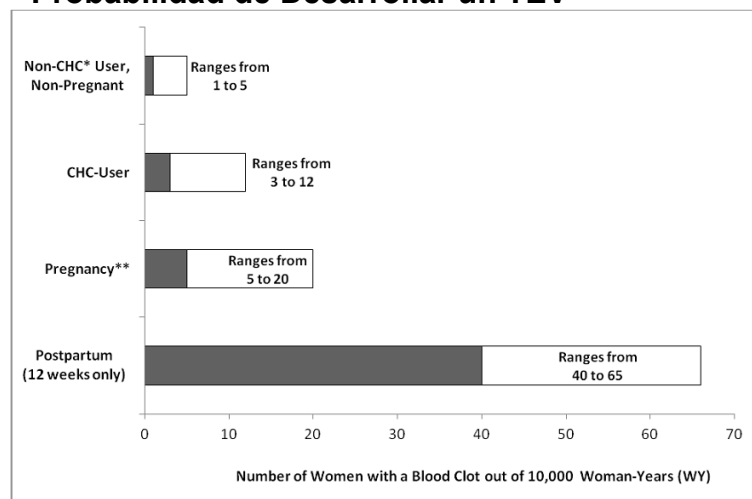
levonorgestrel. Estos estudios indican un aumento del riesgo a aproximadamente 2 veces, lo que correspondería a un número adicional de 1-2 casos de tromboembolismo venoso por cada 10 000 mujeres año de uso. Sin embargo, los datos de otros estudios no han demostrado este aumento del riesgo al doble.

- 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



*CHC=Anticonceptivo hormonal combinado

**Datos de embarazo basados en la duración real del embarazo en estudios de referencia.

Basados en un modelo de hipótesis que la duración del embarazo es nueve meses, la tasa es 7 a 27 por 10.000 mujeres-año.

- 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; 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:
 - o El aumento de la edad;
 - o 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;
 - o la obesidad (índice de masa corporal superior a 30 Kg/m²);
 - o 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.
 - o 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:
 - o El aumento de la edad; o 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); o la displipoproteinemia;
 - o la obesidad (índice de masa corporal superior a 30 Kg/m²);
 - o la hipertensión;
 - o la migraña;
 - o la enfermedad valvular cardiaca;
 - o la fibrilación auricular;
 - o 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”).

- Otras condiciones médicas que se han asociado con eventos circulatorios adversos incluyen la diabetes mellitus, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome urémico hemolítico, 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.

2. 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 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 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 intraabdominal en mujeres que toman AOCs.

3. 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 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.

Examen Médico/ Consulta

Previo al inicio o reinstitución de Mercilon® debe tomarse una historia médica completa (incluyendo historia familiar) y el embarazo debe ser descartado. La

presión arterial debe ser medida y si es indicado clínicamente, un examen físico debe ser desarrollado, guiado por las contraindicaciones y advertencias. La frecuencia y la naturaleza de los chequeos periódicos posteriores deben estar basadas en las guías de práctica establecidas y ser adaptadas a la paciente individual. Deberá advertirse a las mujeres que los anticonceptivos orales no protegen contra las infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana -VIH- (SIDA) ni otras enfermedades de transmisión sexual.

Eficacia reducida

La eficacia de Mercilon® puede reducirse en caso de olvido de toma de las tabletas, trastornos gastrointestinales, o uso concomitante de medicamentos que disminuyen la concentración plasmática de etonogestrel, el metabolito activo de desogestrel.

Disminución del control del ciclo

Con todos los AOCs, se puede presentar sangrado irregular (manchado o sangrado adelantado), especialmente durante los primeros meses de uso.

Por lo tanto, la evaluación de cualquier sangrado irregular es solo significativa después de un intervalo de adaptación de aproximadamente tres ciclos.

Si persisten las irregularidades en el sangrado o se presentan después de varios ciclos regulares previos, entonces se debe pensar en causas no hormonales y están indicadas las medidas diagnósticas adecuadas para excluir enfermedades malignas o embarazo. Estas pueden incluir un legrado.

En algunas mujeres el sangrado de abstinencia puede no presentarse durante el intervalo libre de tabletas. Si el AOC se ha tomado de acuerdo a las instrucciones descritas en la sección 4.2, es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si el AOC no se ha tomado de acuerdo a estas instrucciones antes de la ausencia del primer sangrado por abstinencia o si dejan de presentarse dos sangrados por abstinencia, se debe descartar un embarazo antes de continuar utilizando el AOC.

Las mujeres fumadoras mayores de 35 años no deberían usar Mercilon® Tablet

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar la información para prescribir adicionando en advertencias y precauciones “Las mujeres fumadoras mayores de 35 años no deberían usar Mercilon® Tablet”

3.4.9 SANDOGLOBULINA 6g

Expediente : 35971
Radicado : 2016107142
Fecha : 05/08/2016
Interesado : CSL Behring A.G.

Composición: Proteínas plasmáticas humanas (de las cuales como mínimo el 96% de Inmunoglobulinas G) 6g

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Profilaxis y tratamiento de la hepatitis viral a y b síndrome de deficiencia de anticuerpos congénita y adquirida, purpura trombocitopenica idiopatica, terapia de remplazo para prevenir infecciones en pacientes con síndrome de deficiencia, inmunodeficiencia secundaria a trasplantes de medula ósea, sida pediátrico y leucemia linfocítica crónica, enfermedad de kawasaki, síndrome de guillain- barre. Aborto recurrente y sepsis neonatal.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto fecha de la revisión del texto: marzo de 2014

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

“Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de sandoglobulina.

Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas, especialmente en pacientes con deficiencia de IgA y que se sepa que presentan anticuerpos contra la IgA.

Advertencias y precauciones de uso

Ciertas reacciones adversas graves pueden estar relacionadas con la velocidad de la infusión. Debe seguirse estrechamente la velocidad de infusión recomendada en "Método de administración". Los pacientes deben ser supervisados estrechamente y mantenerse bajo observación para detectar cualquier síntoma que pueda manifestarse durante el periodo de la infusión.

Determinadas reacciones adversas pueden producirse más frecuentemente:

- Si la velocidad de la infusión es elevada;
- En pacientes con hipo o agammaglobulinemia, con o sin deficiencia de IgA;

- En pacientes que reciban inmunoglobulina G humana normal por primera vez o En casos raros, cuando se cambie el producto de inmunoglobulina humana normal o si ha transcurrido mucho tiempo desde la última infusión.

Los pacientes con agammaglobulinemia o con hipogammaglobulinemia grave que no hayan recibido nunca terapia de restitución de inmunoglobulina, así como aquellos que hayan recibido el último tratamiento hace más de 8 semanas, pueden correr un riesgo de experimentar reacciones anafilactoides que ocasionalmente podrían dar lugar a un estado de choque, al recibir inmunoglobulina intravenosa (IGIV) mediante una infusión rápida.

Por ello, en estos pacientes debe evitarse realizar una infusión rápida, deben monitorizarse de forma continua los signos vitales y debe supervisarse estrechamente al paciente durante toda la infusión. Debe disponerse de adrenalina y corticosteroides parenterales para el tratamiento de cualquier posible reacción anafilactoide que pueda producirse.

Las reacciones adversas graves tienen lugar poco después del inicio de la infusión o a menudo, durante los siguientes 30 – 60 minutos.

A menudo, las potenciales complicaciones pueden evitarse asegurándose de lo siguiente:

- Que los pacientes no sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal, para lo que inicialmente se administrará la infusión del producto a una velocidad baja (30 mg/kg/h);
- Que los pacientes se mantengan bajo una supervisión estrecha para detectar cualquier síntoma que pueda manifestarse durante el periodo de la infusión.

En particular, los pacientes que no hayan recibido previamente inmunoglobulina humana normal, los pacientes que anteriormente recibiesen otro producto de IGIV o aquellos que hayan recibido hace mucho tiempo la infusión anterior deben ser supervisados estrechamente durante la primera infusión así como durante la hora siguiente con el fin de detectar posibles signos adversos. Todos los demás pacientes deben mantenerse en observación durante al menos 20 minutos después de la administración.

- En el caso de los pacientes con diabetes mellitus latente (que puede asociarse con glucosuria transitoria), con diabetes mellitus manifiesta o que sigan una dieta baja en azúcar, debe tenerse en cuenta el contenido de glucosa (esto solamente es relevante si se utiliza glucosa al 5% como disolvente).

En todos los pacientes, para la administración de IGIV se requiere:

- Una hidratación adecuada antes de iniciar la infusión de IGIV;

- Supervisión de la diuresis;
- Supervisión de las concentraciones de creatinina en suero;
- Evitar la administración concomitante de diuréticos del asa.

En caso de producirse una reacción adversa, debe reducirse la velocidad de la administración o bien detenerse la infusión.

El tratamiento requerido depende de la naturaleza y la gravedad de la reacción adversa.

En caso de Estado de choque, debe iniciarse un tratamiento médico estándar.

Hipersensibilidad

Las verdaderas reacciones de hipersensibilidad solamente se manifiestan en casos raros. Pueden producirse en casos muy raros de deficiencia de IgA con anticuerpos contra la IgA.

La IGIV no está indicada en pacientes con deficiencia selectiva de IgA cuando la deficiencia de IgA sea la única anomalía de interés.

En raras ocasiones, la inmunoglobulina humana normal puede ocasionar una disminución de la presión arterial y una reacción anafiláctica, incluso en pacientes que hayan tolerado un tratamiento previo con inmunoglobulina humana normal.

Tromboembolismo

Existen datos clínicos que señalan una asociación entre la administración de IGIV y episodios tromboembólicos como el infarto de miocardio, el accidente cerebrovascular (incluida la apoplejía), la embolia pulmonar y la trombosis venosa profunda, lo cual se asume que está relacionado con el aumento en la viscosidad de la sangre debido al elevado influjo de inmunoglobulina en pacientes de alto riesgo. Debe tenerse precaución al prescribir e infundir IGIV a pacientes obesos y a pacientes con factores pre-existentes de riesgo de episodios trombóticos (como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus e historia de vasculopatía o de episodios trombóticos, pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o hereditarios, pacientes que hayan sufrido periodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia grave y pacientes con enfermedades que aumenten la viscosidad de la sangre).

En pacientes con riesgo de reacciones adversas de tipo tromboembólico, los productos de IGIV deben administrarse con la velocidad de infusión y la dosis más bajas que puedan utilizarse.

Insuficiencia renal aguda

Se han observado casos de insuficiencia renal aguda en pacientes tratados con IGIV. En la mayoría de los casos se han identificado factores de riesgo como la insuficiencia

renal pre-existente, la diabetes mellitus, la hipovolemia, el sobrepeso, la administración concomitante de medicamentos nefrotóxicos o la edad superior a 65 años.

Tal y como sucede con otros preparados a base de IGIV, se han observado casos raros de aumento de la concentración de creatinina tras la administración de Sandoglobulina y en algunos pacientes, puede producirse una insuficiencia renal aguda. La mayoría de los pacientes presentaba múltiples factores de riesgo y recibían IGIV por primera vez.

Además, más del 50 % de los pacientes que desarrollaron una insuficiencia renal aguda recibieron > 0,4 g IVIG/kg de peso corporal al día.

Si bien en la mayoría de los casos el aumento de la creatinina fue leve, transitorio (5 – 12 días) y se observó 2– 5 días después de la infusión, en algunos casos puede que sea necesario administrar tratamiento complementario.

En caso de alteración renal, puede considerarse el abandono del tratamiento con IGIV.

Si bien estos casos de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado al uso de muchos de los productos autorizados de IGIV, los que contienen sacarosa como estabilizador representaron una parte considerable del número total. Puede considerarse la administración de productos de IGIV que no contengan sacarosa en el caso de los pacientes en situación de riesgo.

En pacientes con riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos de IGIV deben administrarse con la velocidad de infusión y la dosis más bajas que puedan utilizarse.

Síndrome de meningitis aséptica (SMA)

Se han observado casos de síndrome de meningitis aséptica asociados al tratamiento con IGIV. El abandono del tratamiento con IGIV ha tenido como resultado una remisión del SMA al cabo de varios días y sin secuelas. El síndrome generalmente comienza a manifestarse entre varias horas y 2 días después del tratamiento con IGIV. Los estudios del líquido cerebroespinal son por lo general positivos, con pleocitosis de hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica y concentración de proteínas elevada hasta varios cientos de mm/dl. El SMA se produce más frecuentemente tras la administración de una dosis alta (2 g/kg) del tratamiento con IGIV.

Anemia hemolítica

Los productos de IGIV pueden contener anticuerpos del grupo sanguíneo que pueden actuar como hemolisinas e inducir el revestimiento in vivo de los glóbulos rojos con inmunoglobulina, lo que a su vez causa una reacción positiva de antiglobulina directa (prueba de Coombs) y en casos raros, hemólisis. La anemia hemolítica puede manifestarse tras un tratamiento con IGIV debido a la potenciación del secuestro de

glóbulos rojos. Los pacientes que reciban IGIV deben supervisarse en busca de signos y síntomas clínicos de hemólisis.

Interferencia con las pruebas serológicas

Tras la inyección con inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva en la sangre del paciente puede ocasionar resultados falsamente positivos en las pruebas serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos contra antígenos eritrocitarios, por ejemplo A, B, D, puede interferir con algunos análisis serológicos para detectar anticuerpos contra los glóbulos rojos, como por ejemplo la prueba de antiglobulina directa (DAT, prueba de Coombs directa).

Información para diabéticos

Tras su administración intravenosa, la sacarosa no se metaboliza en el organismo sino que se excreta sin modificar a través de los riñones (orina).

Así, la cantidad de sacarosa administrada con el tratamiento intravenoso de Sandoglobulina no influye en el estado metabólico de la glucosa; como consecuencia, no está indicada la adaptación del tratamiento individual de la diabetes (dieta, dosis de antidiabéticos orales y/o insulina).

Agentes transmisibles

Cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humanos, no se puede descartar la transmisión de enfermedades causadas por agentes infecciosos pese a la cuidadosa selección de los donantes, el cribado de las donaciones individuales y las mezclas de plasmas en busca de marcadores específicos de infección y la inclusión de medidas eficaces de inactivación y eliminación de virus durante la producción. Esto se aplica igualmente a los patógenos emergentes de naturaleza todavía desconocida.

No obstante, se toman las siguientes medidas para reducir el riesgo de transmisión de materiales infecciosos:

- Selección de donantes de acuerdo con criterios estrictos;
- Análisis de las donaciones individuales en busca de HBsAg y anticuerpos contra el VIH y el VHC;
- Análisis de la mezcla de plasma en busca de material genómico del VHC, HBsAg y anticuerpos contra el VIH;
- Adición de procedimientos de inactivación/ eliminación al proceso de producción y validación con virus modelo. Este procedimiento se considera eficaz contra el VIH, VHC, VHA, parvovirus B19 y VHB.

No se ha observado ninguna transmisión de la hepatitis A ni del parvovirus B19 como consecuencia de la administración de un producto de inmunoglobulina, lo que lleva a

pensar que el contenido de anticuerpos supone una contribución importante para la seguridad vírica.

Cada vez que se administre Sandoglobulina, deberá registrarse el nombre y el número de lote del producto.

Embarazo y lactancia

No se han llevado a cabo estudios clínicos controlados de Sandoglobulina durante el embarazo y la experiencia en mujeres embarazadas es limitada.

Por consiguiente, deberá evaluarse cuidadosamente el uso de Sandoglobulina en mujeres embarazadas o que estén amamantando. No obstante, la amplia experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no cabe esperar ningún efecto adversos sobre el curso del embarazo ni sobre el feto o el neonato.

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna y pueden contribuir a proteger al neonato frente a patógenos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay ningún signo de que la Sandoglobulina afecte a la capacidad del paciente para conducir o usar máquinas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustar las indicaciones al concepto emitido mediante Acta No. 04 de 2016, numeral 3.12.45., y ajustar las contraindicaciones, advertencias y precauciones al concepto emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.12.21.

3.4.10 LOSARBAY® H COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20027838
Radicado : 2016109299
Fecha : 18/08/2016
Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 50mg de Losartan Potasico + 12.5mg de Hidroclorotiazida.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Para el tratamiento de la hipertension arterial en los pacientes en que sea apropiado el tratamiento combinado

Contraindicaciones: Hipersensibilidad, pacientes con anuria, pacientes hipersensibles a otros medicamentos sulfonamídicos, embarazo, lactancia, menores de 18 años. Pacientes con daño hepático o renal.

No coadministre aliskiren con losarbay® h en pacientes con diabetes y con insuficiencia renal moderada a severa (tasa de filtración glomerular = 60 ml/min)

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Inserto versión ORDI ver. 4 del 16-Abril-2015
- Información para prescribir versión ORDI ver. 4 del 16-Abril-2015

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Losarbay® H está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto. Pacientes con anuria, pacientes hipersensibles a otros medicamentos sulfonamídicos, embarazo, lactancia, menores de 18 años. Pacientes con daño hepático o renal. La combinación de Aliskireno con IECA o ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave o diabetes esta contraindicada.

Advertencias:

Toxicidad Fetal

Embarazo categoría D

El uso de fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre del embarazo reduce la función renal y aumenta la morbilidad y mortalidad fetal y neonatal. El oligohidramnios resultante puede estar asociado a hipoplasia del pulmón fetal y a deformaciones esqueléticas fetales. Los posibles efectos adversos neonatales incluyen hipoplasia del cráneo, anuria, hipotensión, insuficiencia renal, y muerte. Cuando se detecta el embarazo, discontinúe Losarbay® H tan pronto como sea posible. Estos desenlaces adversos se encuentran usualmente asociados al uso de estos fármacos en el segundo y tercer trimestre del embarazo. La mayoría de los estudios epidemiológicos que han examinado anomalías fetales después de la exposición al uso de antihipertensivos en el primer trimestre no han distinguido los fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina de otros agentes antihipertensivos. El manejo apropiado de la hipertensión materna durante el embarazo es importante para optimizar los desenlaces tanto para la madre como para el feto.

En el caso inusual de que no haya alternativas apropiadas a la terapia con fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina para una paciente en particular, informe a la madre del riesgo potencial para el feto. Lleve a cabo exámenes seriados por ultrasonido con el fin de evaluar el ambiente intra-amniótico.

Si se observa oligohidramnios, suspenda el tratamiento con Losarbay® H a menos que se considere de importancia vital para la madre. Puede ser apropiado hacer una evaluación fetal, con base en las semanas de embarazo. Las pacientes y los médicos deben saber, sin embargo, que el oligohidramnios puede no aparecer hasta que el feto tenga lesiones irreversibles.

Vigile cercanamente a los infantes con historial de exposición In útero a Losarbay® H en busca de hipotensión, oliguria, e hiperkalemia.

No se observaron datos de teratogenia en ratas ni conejos tratados con una dosis máxima de losartán potásico de 10 mg/kg/día en combinación con 2.5 mg/kg/día de hidroclorotiazida. A estas dosis, las exposiciones respectivas (AUC) a el losartán, su metabolito activo y la hidroclorotiazida en los conejos fueron aproximadamente 5, 1.5 y 1.0 veces más altas que las alcanzadas en humanos con 100 mg de losartán combinados con 25 mg de hidroclorotiazida. Los valores del AUC para el losartán, su metabolito activo y la hidroclorotiazida, extrapolados a partir de los datos obtenidos con la administración de losartán a ratas en dosis de 50 mg/kg/día en combinación con 12.5 mg/kg/día de hidroclorotiazida, fueron aproximadamente 6, 2 y 2 veces más altos que los alcanzados en humanos con 100 mg de losartán combinados con 25 mg de hidroclorotiazida. Se observó toxicidad fetal en ratas, con un ligero aumento de las costillas supernumerarias, cuando las hembras recibieron tratamiento antes de la gestación y durante la misma con 10 mg/kg/día de losartán combinado con 2.5 mg/kg/día de hidroclorotiazida. Tal como se observó también en los estudios con losartán solo, se produjeron efectos adversos fetales y neonatales, incluidos reducción del peso corporal, toxicidad renal y muerte, cuando se trató a las ratas preñadas durante las etapas finales de la gestación y/o la lactancia con 50 mg/kg/día de losartán combinados con 12.5 mg/kg/día de hidroclorotiazida. Las AUC respectivas para el losartán, su metabolito activo y la hidroclorotiazida a estas dosis en las ratas fueron aproximadamente 35, 10 y 10 veces más altas que las alcanzadas en humanos con la administración de 100 mg de losartán combinados con 25 mg de hidroclorotiazida. No se observaron datos indicativos de daño fetal cuando se administró hidroclorotiazida sin losartán a ratones y ratas gestantes durante sus periodos respectivos de mayor organogénesis a dosis de hasta 3,000 y 1,000 mg/kg/día, respectivamente.

Las tiazidas atraviesan la barrera placentaria y aparecen en la sangre del cordón. Existe riesgo de ictericia fetal o neonatal, trombocitopenia y posiblemente otras reacciones adversas observadas en adultos.

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.

Hipotensión – Pacientes con marcada reducción de volumen

En los pacientes con una marcada reducción del volumen intravascular (p. ej., aquellos tratados con diuréticos), puede producirse hipotensión sintomática tras el inicio de la terapia con Losarbay® H. Esta situación debe corregirse antes de la administración de Losarbay® H

Deterioro de la función hepática

Losartán potásico - hidroclorotiazida

Losarbay® H no se recomienda en pacientes con deterioro de la función hepática que precisen un ajuste progresivo de la dosis de losartán. La dosis de inicio más baja de losartán recomendada para los pacientes con deterioro de la función hepática no puede administrarse cuando se usa Losarbay® H

Hidroclorotiazida

Las tiazidas deben usarse con precaución en los pacientes con deterioro de la función hepática o hepatopatía progresiva, dado que alteraciones muy pequeñas del equilibrio hidroelectrolítico pueden precipitar un coma hepático.

Reacciones de hipersensibilidad

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad a la hidroclorotiazida en pacientes con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial, pero son más probables en los pacientes con dichos antecedentes.

Lupus eritematoso sistémico

Se ha comunicado que los diuréticos tiazídicos pueden causar una exacerbación o activación de un lupus eritematoso sistémico.

Interacciones con el litio

Como norma general, el litio no debe administrarse con tiazidas. Vigile los niveles séricos de litio en pacientes que reciben litio e hidroclorotiazida.

Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede ocasionar una reacción idiosincrática, que resulta en miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen un inicio agudo de disminución de la agudeza visual o dolor ocular y típicamente se presentan dentro de horas a semanas del inicio del fármaco. El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede llevar a una pérdida permanente

de la visión. El tratamiento primario es la discontinuación de la hidroclorotiazida tan rápidamente como sea posible. Debe considerarse la necesidad de un pronto tratamiento médico o quirúrgico si la presión intraocular permanece sin control. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir un historial de alergia a las sulfonamidas o a penicilinas.

Precauciones

Generales

Hipersensibilidad: Angioedema.

Losartán potásico - hidroclorotiazida

En los ensayos clínicos a doble ciego con varias dosis de losartán potásico e hidroclorotiazida, la incidencia de pacientes hipertensos que presentaron hipopotasemia (potasio sérico <3.5 mEq/L) fue del 6.7% frente al 3.5% para el placebo; la incidencia de hiperpotasemia (potasio sérico >5.7 mEq/L) fue del 0.4%. Ningún paciente interrumpió el tratamiento a causa de un aumento o un descenso en el potasio sérico. El descenso medio del potasio sérico en los pacientes tratados con varias dosis de losartán e hidroclorotiazida fue de 0.123 mEq/L. En los pacientes tratados con varias dosis de losartán e hidroclorotiazida, también se observó una reducción relacionada con la dosis de la respuesta hipopotasémica a la hidroclorotiazida a medida que se aumentaba la dosis de losartán, así como una reducción relacionada con la dosis del ácido úrico sérico con dosis crecientes de losartán.

Hidroclorotiazida

Deben realizarse determinaciones periódicas de los electrolitos séricos en intervalos adecuados para detectar posibles desequilibrios electrolíticos.

Todos los pacientes tratados con tiazidas se deben examinar en busca de signos clínicos de desequilibrio hídrico o electrolítico: hiponatremia, alcalosis hipoclorémica e hipopotasemia. Las determinaciones de electrolitos en suero y en orina son especialmente importantes si el paciente vomita excesivamente o está recibiendo líquidos por vía parenteral. Los signos y síntomas de alerta de desequilibrio hidroelectrolítico, independientemente de su causa, son sequedad de boca, sed, debilidad, letargo, somnolencia, inquietud, confusión, crisis epilépticas, dolores o calambres musculares, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y alteraciones gastrointestinales como náuseas y vómitos.

Puede producirse hipopotasemia, especialmente cuando existe una diuresis enérgica, en los casos de cirrosis grave o tras una terapia prolongada.

La interferencia con una adecuada ingesta oral de electrolitos también contribuye a la hipopotasemia. La hipopotasemia puede causar arritmias cardíacas y también

sensibilizar al corazón o exagerar su respuesta a los efectos tóxicos de la digital (p. ej., aumento de la irritabilidad ventricular).

Aunque todos los déficits de cloro son generalmente de grado leve y no suelen requerir tratamiento específico excepto en circunstancias extraordinarias (como, p. ej., enfermedad hepática o renal), puede ser necesario reponer dicho electrolito para tratar una alcalosis metabólica.

En clima calido, puede producirse hiponatremia dilucional en los pacientes con edema; el tratamiento pertinente es la restricción de líquidos y no la administración de sal, excepto en los raros casos en los que la hiponatremia sea potencialmente mortal. Si existe una reducción real marcada de sal, el tratamiento de elección es el reemplazo de la misma tal como resulte necesario.

Puede producirse hiperuricemia o precipitarse una gota franca en algunos pacientes tratados con tiazidas. Dado que el losartán reduce el ácido úrico, su combinación con hidroclorotiazida atenúa la hiperuricemia inducida por dicho diurético.

En los pacientes diabéticos, puede ser necesario ajustar la dosis de insulina o de antidiabéticos orales. Los diuréticos tiazídicos pueden causar hiperglucemia, por lo que una diabetes mellitus latente puede hacerse franca durante un tratamiento con estos fármacos.

Los efectos antihipertensivos del medicamento pueden potenciarse en los pacientes sometidos a una simpatectomía.

En caso de constatarse un deterioro progresivo de la función renal, es necesario considerar la interrupción o la suspensión de la terapia con diuréticos.

Las tiazidas han mostrado aumentar la excreción urinaria de magnesio, lo que puede dar lugar a una hipomagnesemia.

Las tiazidas pueden reducir la excreción urinaria de calcio. Asimismo, pueden causar una elevación ligera e intermitente del calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Una marcada hipercalcemia puede ser un dato indicativo de un hiperparatiroidismo oculto. Las tiazidas deben interrumpirse antes de la realización de pruebas de función paratiroidea.

La terapia con diuréticos tiazídicos puede asociarse con un aumento de las concentraciones de colesterol y triglicéridos.

Deterioro de la función renal

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se han comunicado cambios en la función renal en personas susceptibles tratadas con

losartán; en algunos pacientes, estos cambios en la función renal fueron reversibles al interrumpir la terapia.

En los pacientes cuya función renal pueda depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p. ej., pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina se ha asociado a oliguria y/o azotemia progresiva y (raramente) con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Se han comunicado problemas similares con el losartán.

En los estudios con IECA en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal, se han comunicado aumentos de la creatinina sérica o del nitrógeno ureico sanguíneo (NUS). Se han comunicado efectos similares con el losartán; en algunos pacientes, estos efectos fueron reversibles al interrumpir la terapia.

Las tiazidas deben usarse con precaución en los pacientes con nefropatías graves. En los pacientes con enfermedad renal, las tiazidas pueden precipitar una azotemia. En los pacientes con deterioro de la función renal pueden aparecer efectos por acumulación del fármaco.

No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética.

Información para los pacientes

Embarazo: Debe informarse a las pacientes en edad reproductiva sobre las consecuencias de la exposición a Losarbay® H durante el embarazo. Discuta opciones de tratamiento con mujeres que planean quedar embarazadas. Se debe indicar a estas pacientes que, en caso de embarazo, lo comuniquen a sus médicos lo antes posible.

Hipotensión sintomática: Debe advertirse a los pacientes tratados con Losarbay® H que pueden sufrir sensación de desvanecimiento, especialmente durante los primeros días de terapia, que deben comunicar al médico que les ha prescrito el tratamiento. Debe indicarse a los pacientes que, en caso de síncope, es necesario interrumpir el tratamiento con Losarbay® H hasta consultar al médico.

Debe advertirse a todos los pacientes que la ingesta inadecuada de líquidos, la sudoración excesiva, la diarrea o los vómitos pueden llevar a un descenso excesivo de la presión arterial, con las mismas consecuencias de sensación de desvanecimiento y posible síncope.

Suplementos de potasio: Debe indicarse a los pacientes tratados con Losarbay® H que no usen suplementos de potasio ni sustitutos de la sal que contenga potasio sin consultar con el médico que les ha prescrito el tratamiento.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe retirar del inserto “los medicamentos se recetan a veces para afecciones que no se mencionan en los prospectos para el paciente”

Adicionalmente, la Sala considera que se debe corregir del ítem del embarazo la categoría C (en el primer trimestre) por D (segundo y tercero).

3.4.11 LOSARBAY® TABLETA RECUBIERTA 50 mg

Expediente : 19992900
 Radicado : 2016109303
 Fecha : 10/08/2016
 Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 50mg de Losartan potasico

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Antihipertensivo

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia. No indicado en niños menores de 15 años. Puede presentar ligero vertigo pasajero

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión ORDI ver. 5.1 29-Septiembre-2014
- Información para prescribir versión ORDI ver. 5.1 29-Septiembre-2014

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Losartan está contraindicado en los pacientes que son hipersensibles a cualquier componente de este producto.

La combinación de Aliskireno con IECA o ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada, debido a un riesgo aumentado de hipotensión, síncope, hipercalcemia y cambios en la función renal (incluyendo fallo renal

agudo) en comparación con la monoterapia. Contraindicado en el Embarazo, Lactancia y niños menores de 15 años. Puede presentar ligero vértigo pasajero
Advertencias

Toxicidad fetal

Embarazo categoría C

El uso de fármacos que actúan sobre el sistema renina angiotensina durante el 2º y 3er trimestre del embarazo reduce la función renal y aumenta la morbilidad y mortalidad fetal y neonatal. El oligohidramnios resultante puede estar asociado a hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Los posibles efectos adversos neonatales incluyen hipoplasia craneana, anuria, hipotensión, insuficiencia renal, y muerte. Cuando se detecta el embarazo, discontinúe la administración de losartan tan pronto como sea posible. Estos efectos adversos se encuentran usualmente asociados con el uso de estos fármacos durante el 2º y 3er trimestre del embarazo. La mayoría de los estudios epidemiológicos que examinaron anomalías fetales después de la exposición al uso de antihipertensivos en el primer trimestre no han distinguido entre fármacos que afectan al sistema renina angiotensina de otros agentes antihipertensivos. El manejo apropiado de la hipertensión materna durante el embarazo es importante para optimizar los desenlaces tanto para la madre como para el feto.

En el caso no usual en que no haya una alternativa apropiada a la terapia con fármacos que afectan al sistema renina angiotensina para una paciente en particular, informe la madre de los riesgos potenciales para el feto. Lleve a cabo exámenes con ultrasonido seriados para evaluar el ambiente intra-amniótico.

Si se observa oligohidramnios, discontinúe la administración de losartan, a menos que se considere necesario para salvar la vida de la madre. Las pruebas fetales pueden ser apropiadas, con base en las semanas de embarazo. Tanto pacientes con médicos deben estar al tanto, sin embargo, que el oligohidramnios pudiera no aparecer sino hasta después de que el feto ha sufrido lesiones irreversibles.

Observe estrechamente a los infantes con historial de exposición In útero a losartan en busca de hipotensión, oliguria, e hiperkalemia.

Se ha demostrado que el losartán potásico produce efectos adversos en fetos y recién nacidos de la rata, incluso disminución del peso corporal, retraso del desarrollo físico y del comportamiento, mortalidad y toxicidad renal. Con la excepción del aumento del peso neonatal (que se afectó a dosis de sólo 10 mg/kg al día), las dosis relacionadas con estos efectos superaron los 25 mg/kg al día (aproximadamente el triple de la dosis máxima recomendada para seres humanos de 100 mg, sobre la base de mg/m²). Estas observaciones se atribuyen a la exposición al fármaco al final del embarazo y durante la lactancia. En la leche de rata se demostró que había concentraciones significativas de

losartán y de su metabolito activo en el plasma fetal de la rata durante la fase tardía del embarazo.

Hipotensión: pacientes con reducción del volumen

En los pacientes con una marcada reducción del volumen intravascular (p. ej, aquellos tratados con diuréticos), puede producirse hipotensión sintomática tras el inicio del tratamiento con losartan. Esta situación debe corregirse antes de la administración de losartan o deberá emplearse una dosis inicial más baja.

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.

Precauciones

Generales

Hipersensibilidad: Angioedema.

Alteración de la función hepática

Basándose en los datos farmacocinéticos que demuestran un aumento significativo de las concentraciones plasmáticas de losartán en los pacientes cirróticos, deberá administrarse la dosis más baja a los pacientes con deterioro de la función hepática.

Insuficiencia renal

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina angiotensina aldosterona, se han comunicado cambios en la función renal en personas susceptibles tratadas con losartan; en algunos pacientes, estos cambios en la función renal fueron reversibles al interrumpir la terapia. En los pacientes cuya función renal pueda depender de la actividad del sistema renina angiotensina aldosterona (p. ej, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina se ha asociado a oliguria y/o azotemia progresiva y (raramente) con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Se han comunicado problemas similares con losartan.

En los estudios con IECA en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal, se han comunicado aumentos de la creatinina sérica o del nitrógeno ureico sanguíneo (NUS). Se han comunicado efectos similares con losartan; en algunos pacientes, estos efectos fueron reversibles al interrumpir la terapia.

No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética.

Desequilibrio electrolítico

Los desequilibrios electrolíticos son frecuentes en los pacientes con insuficiencia renal, con o sin diabetes, y deberán abordarse. En un estudio clínico realizado con pacientes diabéticos tipo 2 con proteinuria, la incidencia de hiperkalemia fue más alta en el grupo tratado con losartan, en comparación con el grupo que recibió placebo; sin embargo, pocos pacientes interrumpieron el tratamiento a causa de hiperkalemia.

Información para los pacientes

Embarazo: debe informarse a las pacientes del género femenino en edad de concebir acerca de las consecuencias de la exposición a losartan durante el embarazo. Discuta opciones de tratamiento con mujeres que planeen quedar embarazadas. Se debe indicar a estas pacientes que, en caso de embarazo, lo comuniquen a sus médicos lo antes posible.

Suplementos de potasio: debe indicarse a los pacientes tratados con losartan que no usen suplementos de potasio ni sustitutos de la sal que contenga potasio, sin consultar con el médico que les ha prescrito el tratamiento.

Interacciones medicamentosas

No se han constatado interacciones medicamentosas farmacocinéticas significativas en los estudios de interacciones con hidroclorotiazida, digoxina, warfarina, cimetidina y fenobarbital. La rifampicina, un inductor del metabolismo farmacológico, redujo las concentraciones del losartán y su metabolito activo. En los seres humanos, se han estudiado dos inhibidores de la enzima P450 3A4. El ketoconazol no afectó a la conversión del losartán en su metabolito activo tras la administración intravenosa de losartán y la eritromicina no produjo efectos clínicamente significativos tras la administración oral. El fluconazol, un inhibidor de la enzima P450 2C9, redujo las concentraciones del metabolito activo y aumentó las de losartán. No se han investigado las consecuencias farmacodinámicas del uso concomitante de losartán e inhibidores de la enzima P450 2C9. Las personas que no metabolizan el losartán a su metabolito activo han mostrado tener un defecto raro y específico de la enzima del citocromo P450 2C9. Estos datos sugieren que la enzima que media fundamentalmente la conversión del losartán a su metabolito activo es la P450 2C9 y no la P450 3A4.

Tal como ocurre con otros fármacos que bloquean la angiotensina II o sus efectos, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., espironolactona, triamtereno, amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio puede llevar a un aumento del potasio sérico.

Litio: se han reportado aumentos en las concentraciones séricas de litio y en la toxicidad por litio durante la administración concomitante de litio con antagonistas de los

receptores de la angiotensina II. Durante el uso concomitante, vigile los niveles séricos de litio.

Antiinflamatorios no esteroideos, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (inhibidores de la COX 2):

En pacientes ancianos, con depleción de volumen (incluyendo aquellos en tratamiento con diuréticos), o con función renal comprometida, la coadministración de AINES, incluso los inhibidores selectivos de COX-2, con antagonistas de los receptores de angiotensina II (incluso losartan) puede resultar en deterioro de la función renal, incluso posible fallo renal agudo. Estos efectos son usualmente reversibles. Se debe monitorizar periódicamente la función renal de los pacientes que reciben tratamiento con losartan y AINES.

El efecto antihipertensivo de los antagonistas de los receptores de angiotensina II, incluso losartan, puede ser atenuado por los AINES, incluso los inhibidores selectivos de COX-2.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina (SRA): El bloqueo dual del sistema renina-angiotensina, los inhibidores de ECA o aliskiren están asociados a un riesgo aumentado de hipotensión, síncope, hipercalcemia y cambios en la función renal (incluyendo fallo renal agudo) en comparación con la monoterapia. Se debe monitorizar estrechamente la presión arterial, la función renal y los electrolitos en pacientes en tratamiento con losartan y otros agentes que afectan al SRA. No coadministrar aliskiren junto con losartan en pacientes diabéticos. Evite usar aliskiren junto con losartan en pacientes con insuficiencia renal (GFR <60 ml/min).

Carcinogenesis, mutagenesis y deterioro de la fertilidad

El losartán potásico no fue carcinógeno cuando se administró en las dosis máximas toleradas a ratas y ratones durante 105 y 92 semanas, respectivamente. Las ratas hembra a las que se administró la dosis más alta (270 mg/kg/ día) presentaron una incidencia ligeramente mayor de adenoma acinar pancreático.

Las dosis máximas toleradas (270 mg/kg/día en ratas, 200 mg/kg/ día en ratones) generaron exposiciones sistémicas para el losartán y su metabolito farmacológicamente activo que fueron aproximadamente 160 y 90 veces (ratas), y 30 y 15 veces (ratones) mayores que la sufrida por un ser humano de 50 kg al que se le administren 100 mg al día.

El losartán potásico fue negativo en los ensayos de mutagenia microbiana y de mutagenia con células de mamífero V 79 y en los ensayos de elución alcalina in vitro y de aberraciones cromosómicas in vitro e in vivo. Además, el metabolito activo no mostró datos indicativos de genotoxicidad en los ensayos de mutagenia microbiana, elución alcalina in vitro y aberraciones cromosómicas in vitro.

La fertilidad y el rendimiento reproductivo no resultaron afectados en los estudios en los que se administraron dosis orales de losartán potásico de hasta aproximadamente 150 mg/kg/ día a ratas macho. La administración de dosis a niveles tóxicos en hembras (300/200 mg/kg/ día) se asoció a un descenso significativo ($p < 0.05$) en el número de cuerpos lúteos /hembra, implantes/hembra y fetos vivos/hembra, en la cesárea. En dosis de 100 mg/kg/día, sólo se observó un descenso en el número de cuerpos lúteos/hembra. La relación de estos hallazgos con el tratamiento farmacológico es incierta, ya que en estos niveles de dosificación no hubo efectos sobre los implantes/hembra, el porcentaje de pérdidas posteriores a la implantación ni los animales vivos/camada en el parto. En las ratas no gestantes a las que se administraron 135 mg/kg/día durante 7 días, las exposiciones sistémicas (AUC) para losartán y su metabolito activo fueron aproximadamente 66 y 26 veces mayores que la exposición alcanzada en humanos con la dosis diaria máxima recomendada en humanos (100 mg).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe retirar del inserto “los medicamentos se recetan a veces para afecciones que no se mencionan en los prospectos para el paciente”

Adicionalmente, la Sala considera que se debe corregir del ítem del embarazo la categoría C (en el primer trimestre) por D (segundo y tercero).

3.4.12 LOSARBAY® COMPRIMIDO RECUBIERTO 100 mg

Expediente : 20005114
 Radicado : 2016109300
 Fecha : 10/08/2016
 Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 100mg de Losartan Potasico

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Antihipertensivo

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia. No indicado en niños menores de 15 años. Puede presentar ligero vertigo pasajero.

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión ORDI ver. 5.1 29-Septiembre-2014
- Información para prescribir versión ORDI ver. 5.1 29-Septiembre-2014

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Losartan está contraindicado en los pacientes que son hipersensibles a cualquier componente de este producto.

La combinación de Aliskireno con IECA o ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada, debido a un riesgo aumentado de hipotensión, síncope, hipercalcemia y cambios en la función renal (incluyendo fallo renal agudo) en comparación con la monoterapia. Contraindicado en el Embarazo, Lactancia y niños menores de 15 años. Puede presentar ligero vértigo pasajero

Advertencias

Toxicidad fetal

Embarazo categoría C

El uso de fármacos que actúan sobre el sistema renina angiotensina durante el 2º y 3er trimestre del embarazo reduce la función renal y aumenta la morbilidad y mortalidad fetal y neonatal. El oligohidramnios resultante puede estar asociado a hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Los posibles efectos adversos neonatales incluyen hipoplasia craneana, anuria, hipotensión, insuficiencia renal, y muerte. Cuando se detecta el embarazo, discontinúe la administración de losartan tan pronto como sea posible. Estos efectos adversos se encuentran usualmente asociados con el uso de estos fármacos durante el 2º y 3er trimestre del embarazo. La mayoría de los estudios epidemiológicos que examinaron anomalías fetales después de la exposición al uso de antihipertensivos en el primer trimestre no han distinguido entre fármacos que afectan al sistema renina angiotensina de otros agentes antihipertensivos. El manejo apropiado de la hipertensión materna durante el embarazo es importante para optimizar los desenlaces tanto para la madre como para el feto.

En el caso no usual en que no haya una alternativa apropiada a la terapia con fármacos que afectan al sistema renina angiotensina para una paciente en particular, informe la madre de los riesgos potenciales para el feto. Lleve a cabo exámenes con ultrasonido seriados para evaluar el ambiente intra-amniótico.

Si se observa oligohidramnios, discontinúe la administración de losartan, a menos que se considere necesario para salvar la vida de la madre. Las pruebas fetales pueden ser apropiadas, con base en las semanas de embarazo. Tanto pacientes con médicos deben estar al tanto, sin embargo, que el oligohidramnios pudiera no aparecer sino hasta después de que el feto ha sufrido lesiones irreversibles.

Observe estrechamente a los infantes con historial de exposición In útero a losartan en busca de hipotensión, oliguria, e hiperkalemia.

Se ha demostrado que el losartán potásico produce efectos adversos en fetos y recién nacidos de la rata, incluso disminución del peso corporal, retraso del desarrollo físico y del comportamiento, mortalidad y toxicidad renal. Con la excepción del aumento del peso neonatal (que se afectó a dosis de sólo 10 mg/kg al día), las dosis relacionadas con estos efectos superaron los 25 mg/kg al día (aproximadamente el triple de la dosis máxima recomendada para seres humanos de 100 mg, sobre la base de mg/m²). Estas observaciones se atribuyen a la exposición al fármaco al final del embarazo y durante la lactancia. En la leche de rata se demostró que había concentraciones significativas de losartán y de su metabolito activo en el plasma fetal de la rata durante la fase tardía del embarazo.

Hipotensión: pacientes con reducción del volumen

En los pacientes con una marcada reducción del volumen intravascular (p. ej, aquellos tratados con diuréticos), puede producirse hipotensión sintomática tras el inicio del tratamiento con losartan. Esta situación debe corregirse antes de la administración de losartan o deberá emplearse una dosis inicial más baja.

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.

Precauciones

Generales

Hipersensibilidad: Angioedema.

Alteración de la función hepática

Basándose en los datos farmacocinéticos que demuestran un aumento significativo de las concentraciones plasmáticas de losartán en los pacientes cirróticos, deberá administrarse la dosis más baja a los pacientes con deterioro de la función hepática.

Insuficiencia renal

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina angiotensina aldosterona, se han comunicado cambios en la función renal en personas susceptibles tratadas con losartan; en algunos pacientes, estos cambios en la función renal fueron reversibles al interrumpir la terapia. En los pacientes cuya función renal pueda depender de la actividad del sistema renina angiotensina aldosterona (p. ej, pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina se ha asociado a oliguria y/o azotemia progresiva y (raramente) con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Se han comunicado problemas similares con losartan.

En los estudios con IECA en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal, se han comunicado aumentos de la creatinina sérica o del nitrógeno ureico sanguíneo (NUS). Se han comunicado efectos similares con losartan; en algunos pacientes, estos efectos fueron reversibles al interrumpir la terapia.

No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética.

Desequilibrio electrolítico

Los desequilibrios electrolíticos son frecuentes en los pacientes con insuficiencia renal, con o sin diabetes, y deberán abordarse. En un estudio clínico realizado con pacientes diabéticos tipo 2 con proteinuria, la incidencia de hiperkalemia fue más alta en el grupo tratado con losartan, en comparación con el grupo que recibió placebo; sin embargo, pocos pacientes interrumpieron el tratamiento a causa de hiperkalemia.

Información para los pacientes

Embarazo: debe informarse a las pacientes del género femenino en edad de concebir acerca de las consecuencias de la exposición a losartan durante el embarazo. Discuta opciones de tratamiento con mujeres que planeen quedar embarazadas. Se debe indicar a estas pacientes que, en caso de embarazo, lo comuniquen a sus médicos lo antes posible.

Suplementos de potasio: debe indicarse a los pacientes tratados con losartan que no usen suplementos de potasio ni sustitutos de la sal que contenga potasio, sin consultar con el médico que les ha prescrito el tratamiento.

Interacciones medicamentosas

No se han constatado interacciones medicamentosas farmacocinéticas significativas en los estudios de interacciones con hidroclorotiazida, digoxina, warfarina, cimetidina y fenobarbital. La rifampicina, un inductor del metabolismo farmacológico, redujo las concentraciones del losartán y su metabolito activo. En los seres humanos, se han estudiado dos inhibidores de la enzima P450 3A4. El ketoconazol no afectó a la conversión del losartán en su metabolito activo tras la administración intravenosa de

losartán y la eritromicina no produjo efectos clínicamente significativos tras la administración oral. El fluconazol, un inhibidor de la enzima P450 2C9, redujo las concentraciones del metabolito activo y aumentó las de losartán. No se han investigado las consecuencias farmacodinámicas del uso concomitante de losartán e inhibidores de la enzima P450 2C9. Las personas que no metabolizan el losartán a su metabolito activo han mostrado tener un defecto raro y específico de la enzima del citocromo P450 2C9. Estos datos sugieren que la enzima que media fundamentalmente la conversión del losartán a su metabolito activo es la P450 2C9 y no la P450 3A4.

Tal como ocurre con otros fármacos que bloquean la angiotensina II o sus efectos, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., espironolactona, triamtereno, amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio puede llevar a un aumento del potasio sérico.

Litio: se han reportado aumentos en las concentraciones séricas de litio y en la toxicidad por litio durante la administración concomitante de litio con antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Durante el uso concomitante, vigile los niveles séricos de litio.

Antiinflamatorios no esteroideos, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (inhibidores de la COX 2):

En pacientes ancianos, con depleción de volumen (incluyendo aquellos en tratamiento con diuréticos), o con función renal comprometida, la coadministración de AINES, incluso los inhibidores selectivos de COX-2, con antagonistas de los receptores de angiotensina II (incluso losartán) puede resultar en deterioro de la función renal, incluso posible fallo renal agudo. Estos efectos son usualmente reversibles. Se debe monitorizar periódicamente la función renal de los pacientes que reciben tratamiento con losartán y AINES.

El efecto antihipertensivo de los antagonistas de los receptores de angiotensina II, incluso losartán, puede ser atenuado por los AINES, incluso los inhibidores selectivos de COX-2.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina (SRA): El bloqueo dual del sistema renina-angiotensina, los inhibidores de ECA o aliskiren están asociados a un riesgo aumentado de hipotensión, síncope, hipercalcemia y cambios en la función renal (incluyendo fallo renal agudo) en comparación con la monoterapia. Se debe monitorizar estrechamente la presión arterial, la función renal y los electrolitos en pacientes en tratamiento con losartán y otros agentes que afectan al SRA. No coadministrar aliskiren junto con losartán en pacientes diabéticos. Evite usar aliskiren junto con losartán en pacientes con insuficiencia renal (GFR <60 ml/min).

Carcinogenesis, mutagenesis y deterioro de la fertilidad

El losartán potásico no fue carcinógeno cuando se administró en las dosis máximas toleradas a ratas y ratones durante 105 y 92 semanas, respectivamente. Las ratas hembra a las que se administró la dosis más alta (270 mg/kg/ día) presentaron una incidencia ligeramente mayor de adenoma acinar pancreático.

Las dosis máximas toleradas (270 mg/kg/día en ratas, 200 mg/kg/ día en ratones) generaron exposiciones sistémicas para el losartán y su metabolito farmacológicamente activo que fueron aproximadamente 160 y 90 veces (ratas), y 30 y 15 veces (ratones) mayores que la sufrida por un ser humano de 50 kg al que se le administren 100 mg al día.

El losartán potásico fue negativo en los ensayos de mutagenia microbiana y de mutagenia con células de mamífero V 79 y en los ensayos de elución alcalina in vitro y de aberraciones cromosómicas in vitro e in vivo. Además, el metabolito activo no mostró datos indicativos de genotoxicidad en los ensayos de mutagenia microbiana, elución alcalina in vitro y aberraciones cromosómicas in vitro.

La fertilidad y el rendimiento reproductivo no resultaron afectados en los estudios en los que se administraron dosis orales de losartán potásico de hasta aproximadamente 150 mg/kg/ día a ratas macho. La administración de dosis a niveles tóxicos en hembras (300/200 mg/kg/ día) se asoció a un descenso significativo ($p < 0.05$) en el número de cuerpos lúteos /hembra, implantes/hembra y fetos vivos/hembra, en la cesárea. En dosis de 100 mg/kg/día, sólo se observó un descenso en el número de cuerpos lúteos/hembra. La relación de estos hallazgos con el tratamiento farmacológico es incierta, ya que en estos niveles de dosificación no hubo efectos sobre los implantes/hembra, el porcentaje de pérdidas posteriores a la implantación ni los animales vivos/camada en el parto. En las ratas no gestantes a las que se administraron 135 mg/kg/día durante 7 días, las exposiciones sistémicas (AUC) para losartán y su metabolito activo fueron aproximadamente 66 y 26 veces mayores que la exposición alcanzada en humanos con la dosis diaria máxima recomendada en humanos (100 mg).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe retirar del inserto “los medicamentos se recetan a veces para afecciones que no se mencionan en los prospectos para el paciente”

Adicionalmente, la Sala considera que se debe corregir del ítem del embarazo la categoría C (en el primer trimestre) por D (segundo y tercero).

3.4.13 FLAGYL® OVULOS NISTATINA

Expediente : 19924454

Radicado : 2016111065
Fecha : 12/08/2016
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada ovulo contiene 0.5g de Metronidazol + 100000 IU de Nistatina usp

Forma farmacéutica: Ovulo

Indicaciones: Tratamiento tópico de las infecciones vaginales mixtas producidas por candida y tricomonas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a sus componentes. Primer trimestre de embarazo.

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

- Modificación de advertencias.
- Información para prescribir CCDS V10 LCR 24 de Marzo de 2016 + CCDS V 11 LRC 13- Julio 2.016. Revisión Agosto de 2016.

Nuevas advertencias:

El metronidazol debe ser usado con precaución en pacientes con enfermedades activas o crónicas severas del sistema nervioso central y periférico, debido al riesgo de agravación neurológica. Los pacientes deben ser informados de no tomar bebidas alcohólicas durante la terapia con metronidazol y por lo menos un día después debido a la posibilidad de una reacción tipo disulfiram (efecto antabuse).

La administración prolongada de flagyl® debe ser evaluada cuidadosamente. Si por razones complejas, metronidazol debe ser administrado por más tiempo del recomendado usualmente, se debe realizar un examen hematológico con conteo de leucocitos regularmente y los pacientes deben ser controlados por eventos adversos tales como neuropatía periférica o central (tales como parestesia, ataxia, vértigo, ataque convulsivo).

Flagyl® debe ser administrado con precaución en pacientes con encefalopatía hepática. Debe advertirse al paciente que el metronidazol puede oscurecer la orina debido al metabolito del metronidazol. El uso de flagyl® óvulos con condones o diafragmas puede incrementar el riesgo de ruptura del látex.

Se han reportado casos de hepatotoxicidad severa / falla hepática, incluyendo casos con desenlace fatal, en pacientes con síndrome de cockayne. El metronidazol debe ser usado con precaución en estos pacientes, y sólo si no hay un tratamiento alternativo disponible.

Se deben realizar pruebas de función hepática al inicio de la terapia y la función hepática debe ser monitoreada a través del tratamiento y hasta dos semanas después de finalizar el tratamiento. Los pacientes con síndrome de cockayne deben ser informados de reportar inmediatamente cualquier síntoma de daño hepático potencial (como dolor abdominal sostenido de nueva aparición, anorexia, náusea, vómito, fiebre, malestar general, fatiga, ictericia, orina oscura o picazón) a su médico

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

- Modificación de advertencias.
- Información para prescribir CCDS V10 LCR 24 de Marzo de 2016 + CCDS V 11 LRC 13- Julio 2.016. Revisión Agosto de 2016.

Nuevas advertencias:

El metronidazol debe ser usado con precaución en pacientes con enfermedades activas o crónicas severas del sistema nervioso central y periférico, debido al riesgo de agravación neurológica. Los pacientes deben ser informados de no tomar bebidas alcohólicas durante la terapia con metronidazol y por lo menos un día después debido a la posibilidad de una reacción tipo disulfiram (efecto antabuse).

La administración prolongada de flagyl® debe ser evaluada cuidadosamente. Si por razones complejas, metronidazol debe ser administrado por más tiempo del recomendado usualmente, se debe realizar un examen hematológico con conteo de leucocitos regularmente y los pacientes deben ser controlados por eventos adversos tales como neuropatía periférica o central (tales como parestesia, ataxia, vértigo, ataque convulsivo).

Flagyl® debe ser administrado con precaución en pacientes con encefalopatía hepática. Debe advertirse al paciente que el metronidazol puede oscurecer la orina debido al metabolito del metronidazol. El uso de flagyl® óvulos con condones o diafragmas puede incrementar el riesgo de ruptura del látex.

Se han reportado casos de hepatotoxicidad severa / falla hepática, incluyendo casos con desenlace fatal, en pacientes con síndrome de cockayne. El

metronidazol debe ser usado con precaución en estos pacientes, y sólo si no hay un tratamiento alternativo disponible.

Se deben realizar pruebas de función hepática al inicio de la terapia y la función hepática debe ser monitoreada a través del tratamiento y hasta dos semanas después de finalizar el tratamiento. Los pacientes con síndrome de cockayne deben ser informados de reportar inmediatamente cualquier síntoma de daño hepático potencial (como dolor abdominal sostenido de nueva aparición, anorexia, náusea, vómito, fiebre, malestar general, fatiga, ictericia, orina oscura o picazón) a su médico

3.4.14 LUDIKA TABLETAS RECUBIERTAS x 20 mg

Expediente : 19995855
 Radicado : 2016110943
 Fecha : 12/08/2016
 Interesado : Laboratorios Ecar S.A.

Composición: Cada tableta contiene 20mg de Tadalafilo

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Tratamiento de la disfunción eréctil.

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes que estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico.

No se debe administrar a pacientes con hipersensibilidad al tadalafilo o cualquiera de los excipientes. La actividad sexual conlleva a riesgo potencial para pacientes con antecedentes de enfermedades cardiovasculares. No se debe administrar a pacientes que hubieran sufrido de infarto de miocardio en los últimos 90 días previos a su administración, pacientes con angina inestable o angina producida durante la actividad sexual, pacientes con insuficiencia cardíaca correspondientes a la clase II o más graves de la clasificación de la NYHA en seis meses anteriores a su administración, pacientes con arritmias incontroladas, hipotensión, o hipertensión no controlada, pacientes que hubieran sufrido un accidente cerebrovascular en los seis meses previos a la administración. administrar con precaución a pacientes con insuficiencia renal severa y pacientes con insuficiencia hepática severa.

Precauciones y advertencias:

Riesgo potencial sobre pérdida súbita de la audición. - riesgo potencial de generar disminución o pérdida repentina de la visión

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión V03

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Los medicamentos para el tratamiento de la disfunción eréctil, incluido el Tadalafilo, se deben utilizar con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (tales como angulación, fibrosis cavernosa o en enfermedad de Peyronie) o en pacientes con enfermedades que les puedan predisponer al priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia)

Riesgo potencial sobre pérdida súbita de la audición. Riesgo potencial de generar disminución o pérdida repentina de la visión. Riesgo de presentar neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica.

Embarazo y lactancia: El uso de Tadalafilo no está indicado en mujeres.

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.
- Inserto versión V03

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Los medicamentos para el tratamiento de la disfunción eréctil, incluido el Tadalafilo, se deben utilizar con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (tales como angulación, fibrosis cavernosa o en enfermedad de Peyronie) o en pacientes con enfermedades que les puedan predisponer al priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia)

Riesgo potencial sobre pérdida súbita de la audición. Riesgo potencial de generar disminución o pérdida repentina de la visión. Riesgo de presentar neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica.

Embarazo y lactancia: El uso de Tadalafilo no está indicado en mujeres.

3.4.15 FLAGYL® 500 mg OVULOS

Expediente : 19925136
 Radicado : 2016111078
 Fecha : 12/08/2016
 Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada ovulo contiene 500mg de Metronidazol

Forma farmacéutica: Ovulo

Indicaciones: Alternativa a la vía oral en el tratamiento de vaginitis por tricomonas.

Contraindicaciones: Antecedentes de discrasia sanguínea, del sistema nervioso central, hipersensibilidad al metronidazol, primer trimestre de embarazo. El metronidazol produce cáncer en animales de experimentación.

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.
- Información para prescribir CCDS V10 LCR 24 de Marzo de 2016 + CCDS V 11 LRC 13- Julio 2.016. Revisión Agosto de 2016.

Nuevas advertencias:

El metronidazol debe ser usado con precaución en pacientes con enfermedades activas o crónicas severas del sistema nervioso central y periférico, debido al riesgo de agravación neurológica.

- Los pacientes deben ser informados de no tomar bebidas alcohólicas durante la terapia con metronidazol y por lo menos un día después debido a la posibilidad de una reacción tipo disulfiram (efecto antabuse).
- Antecedentes de discrasias sanguíneas.
- Niños menores de dos años.
- Primer trimestre del embarazo.
- Lactancia.

Se han reportado casos de hepatotoxicidad severa /falla hepática, incluyendo casos con desenlace fatal, en pacientes con síndrome de Cockayne. El metronidazol debe ser usado con precaución en estos pacientes, y sólo si no hay un tratamiento alternativo disponible.

Se deben realizar pruebas de función hepática al inicio de la terapia y la función hepática debe ser monitoreada a través del tratamiento y hasta dos semanas después de finalizar el tratamiento. Los pacientes con síndrome de Cockayne deben ser informados de reportar inmediatamente cualquier síntoma de daño hepático potencial (como dolor abdominal sostenido de nueva aparición, anorexia, náusea, vómito, fiebre, malestar general, fatiga, ictericia, orina oscura o picazón) a su médico.

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

Nuevas advertencias:

El metronidazol debe ser usado con precaución en pacientes con enfermedades activas o crónicas severas del sistema nervioso central y periférico, debido al riesgo de agravación neurológica.

- Los pacientes deben ser informados de no tomar bebidas alcohólicas durante la terapia con metronidazol y por lo menos un día después debido a la posibilidad de una reacción tipo disulfiram (efecto antabuse).
- Antecedentes de discrasias sanguíneas.
- Niños menores de dos años.
- Primer trimestre del embarazo.
- Lactancia.

Se han reportado casos de hepatotoxicidad severa /falla hepática, incluyendo casos con desenlace fatal, en pacientes con síndrome de Cockayne. El metronidazol debe ser usado con precaución en estos pacientes, y sólo si no hay un tratamiento alternativo disponible.

Se deben realizar pruebas de función hepática al inicio de la terapia y la función hepática debe ser monitoreada a través del tratamiento y hasta dos semanas después de finalizar el tratamiento. Los pacientes con síndrome de Cockayne deben ser informados de reportar inmediatamente cualquier síntoma de daño hepático potencial (como dolor abdominal sostenido de nueva aparición, anorexia, náusea, vómito, fiebre, malestar general, fatiga, ictericia, orina oscura o picazón) a su médico.

Adicionalmente, la Sala considera que las contraindicaciones para el producto de la referencia deben figurar así:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al metronidazol

3.4.16 TOBI PODHALER 28 mg, POLVO PARA INHALACION (CAPSULA DURA)

Expediente : 20034176
Radicado : 2016111146
Fecha : 12/08/2016
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 28mg de Tobramicina

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Está indicado en el tratamiento de las infecciones pulmonares por pseudomona aeruginosa en pacientes con fibrosis quística (FQ) de seis años en adelante

Contraindicaciones: En pacientes con hipersensibilidad conocida a la tobramicina o a algún aminoglucósido. Advertencias y precauciones: en pacientes en los que se ha confirmado o se sospecha una disfunción auditiva o vestibular (la toxicidad puede manifestarse por vértigo, ataxia, mareos o acúfenos). En estos pacientes se debe pensar en realizar una evaluación audiológica y vigilar las concentraciones séricas de tobramicina. En casos de ototoxicidad se debe interrumpir temporalmente la administración de tobi podhaler.

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

- Modificación en Reacciones Adversas
- Inserto 2014-PSB/GLC-0732-s – Nuevas Instrucciones y Nuevo Texto CDS.
- Información para prescribir 2014-PSB/GLC-0732-s – Nuevas Instrucciones y Nuevo Texto CDS

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Se ha evaluado la seguridad de TOBI Podhaler en 395 pacientes con fibrosis quística expuestos al menos a una dosis de TOBI Podhaler, lo que incluye a 273 que estuvieron expuestos durante tres ciclos (6 meses) de tratamiento. Cada ciclo se componía de 28 días de medicación (112 mg administrados dos veces al día) y 28 días sin medicación.

La población del análisis principal de la seguridad, aleatorizada en la proporción prevista de 3:2, se componía de 308 pacientes que recibieron TOBI Podhaler y de 209 pacientes tratados con TOBI® (solución de tobramicina para nebulización de 300 mg/5 ml) en el estudio EAGER, un ensayo sin enmascaramiento en el que se comparó TOBI Podhaler con TOBI durante 3 ciclos de tratamiento. Tanto en el grupo de TOBI Podhaler como en el de TOBI, la exposición media al medicamento fue de 28-29 días en cada ciclo. La población del análisis de la seguridad complementario se componía de otros 87 pacientes tratados con TOBI Podhaler y 49 tratados con el placebo en el estudio EVOLVE, un ensayo con doble enmascaramiento en el primer ciclo de tratamiento y en el que se administraba luego TOBI Podhaler a todos los pacientes durante 2 ciclos más.

Con estas exposiciones, TOBI Podhaler se toleró generalmente bien. En el estudio EAGER, la clase de reacciones adversas (RA) más frecuente fue la de trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino. Tanto en el grupo de TOBI Podhaler como en el de TOBI, las RA más frecuentes (por término preferido) fueron la tos y el trastorno pulmonar.

Durante el ciclo comparativo con placebo del estudio EVOLVE, la incidencia total de reacciones adversas fue más baja en el grupo de TOBI Podhaler que en el del placebo, salvo en el caso del dolor faringolaríngeo, la disfonía y la disgeusia.

En el estudio EVOLVE, ningún paciente notificó acontecimientos adversos relacionados con hipoacusia. Durante las pruebas audiológicas programadas se determinó que dos pacientes presentaban reducciones significativas de la capacidad auditiva (definida como una disminución de 10-15 dB en al menos dos frecuencias consecutivas o de 20 dB o más en una sola frecuencia). En el estudio EAGER, aproximadamente el 2% del conjunto de los pacientes notificaron síntomas auditivos, como acúfenos. En un subgrupo de pacientes del estudio EAGER que fueron sometidos a pruebas audiológicas periódicas, el 25,6% (TOBI Podhaler) y el 15,6% (TOBI) mostraron descensos respecto a los valores iniciales en alguna de las visitas (el 80% de los pacientes del subgrupo tenían evaluaciones auditivas normales al inicio). Sin embargo, la mayoría de estas alteraciones eran transitorias y se resolvieron antes de que finalizara el estudio. Cuatro pacientes del grupo tratado con TOBI Podhaler mostraron importantes descensos de la audición que fueron transitorios en tres de ellos y persistentes en uno. Menos del 3% de los pacientes de cada grupo mostraron signos de hipoacusia importante. Aplicando el criterio de una pérdida auditiva, en un oído cualquiera, de 10 dB en 3 frecuencias consecutivas, 15 dB en 2 frecuencias consecutivas o 20 dB en cualquier frecuencia, se consideró que presentaban ototoxicidad 3 pacientes del grupo de TOBI Podhaler y 2 pacientes del grupo de TOBI (proporción equivalente a la de pacientes asignados aleatoriamente a cada grupo).

La tos es un síntoma frecuente de la fibrosis quística; se registró en el 42% de los pacientes al comienzo del estudio EAGER. Fue el acontecimiento adverso notificado

con más frecuencia en ambos estudios clínicos. Es de destacar que las incidencias de broncoespasmo fueron similares entre los grupos de TOBI Podhaler, TOBI y el placebo. En el estudio EVOLVE, la tos fue más frecuente entre los pacientes que recibieron el placebo (26,5%) que entre los tratados con TOBI Podhaler (13%), mientras que en el estudio EAGER la proporción de pacientes que refirieron tos fue mayor en el grupo de TOBI Podhaler (48%) que en el de TOBI (31%). Doce pacientes (4%) tratados con TOBI Podhaler abandonaron el estudio EAGER debido a episodios de tos, de los cuales cinco tuvieron tos como un acontecimiento adverso aislado, frente a dos pacientes (1%) en el grupo de TOBI. Los niños y adolescentes tosieron más que los adultos al recibir TOBI Podhaler, pero estos últimos fueron más proclives a suspender el tratamiento: de los doce pacientes tratados con TOBI Podhaler del estudio EAGER que interrumpieron el tratamiento por episodios de tos, diez eran mayores de 20 años de edad, dos eran adolescentes y ninguno tenía menos de 15 años de edad. La tos asociada a TOBI Podhaler fue más frecuente durante la fase de medicación en cada uno de los tres ciclos terapéuticos.

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas del estudio EAGER (Tabla 1) se presentan por 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 y luego por orden decreciente de gravedad. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\,000$), incluidas las comunicaciones aisladas.

Tabla 1 Reacciones adversas observadas en al menos el 2% de los pacientes tratados con TOBI Podhaler del estudio EAGER (TOBI Podhaler comparado con TOBI, sin enmascaramiento), toda la población aleatorizada del análisis de la seguridad

Clase de aparato, órgano o sistema	TOBI Podhaler (N=308)	TOBI (N=209)	Categoría de frecuencia
Término preferido del MedDRA	% de pacientes	% de pacientes	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino			
Disnea	15,6	12,4	Muy frecuente
Hemoptisis	13,0	12,4	Muy frecuente
Trastorno pulmonar	33,8	30,1	Muy frecuente
Disfonía	13,6	3,8	Muy frecuente
Tos productiva	18,2	19,6	Muy frecuente
Tos	48,4	31,1	Muy frecuente
Dolor bucofaringeo	14,0	10,5	Muy frecuente
Sibilancias	6,8	6,2	Frecuente
Estertores	7,1	6,2	Frecuente
Molestia torácica	6,5	2,9	Frecuente
Congestión nasal	8,1	7,2	Frecuente
Irritación de la garganta	4,5	1,9	Frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Vómitos	6,2	5,7	Frecuente
Diarrea	4,2	1,9	Frecuente
Náuseas	7,5	9,6	Frecuente
Disgeusia	3,9	0,5	Frecuente
Infecciones e infestaciones			
Infección de las vías respiratorias altas	6,8	8,6	Frecuente
Pruebas complementarias			
Disminución del volumen espiratorio máximo	3,9	1,0	Frecuente
Disminución de los valores en las pruebas de la función pulmonar	6,8	8,1	Frecuente
Glucemia elevada	2,9	0,5	Frecuente
Trastornos vasculares			
Epistaxis	2,6	1,9	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	11,4	12,0	Muy frecuente
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración			
Fiebre	15,6	12,4	Muy frecuente
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo			
Dolor torácico osteomuscular	4,5	4,8	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Exantema	2,3	2,4	Frecuente

Comprende los acontecimientos de todos los ciclos terapéuticos completos (con medicación y sin ella)

En el estudio EAGER se observaron con menos frecuencia otras reacciones adversas: broncoespasmo (TOBI Podhaler 1,6%, TOBI 0,5%; frecuente); sordera, que incluye la sordera unilateral (notificada como hipoacusia leve a moderada o como agravación de la hipoacusia) (TOBI Podhaler 1,0%, TOBI 0,5%, frecuente), acúfenos (TOBI Podhaler 1,9%, TOBI 2,4%; frecuente) y afonía (TOBI Podhaler 1,0%, TOBI 0%, frecuente).

En el ciclo 1 comparativo con placebo del estudio EVOLVE, en el que participaron 46 pacientes tratados con TOBI Podhaler y 49 que recibieron el placebo, se registraron los siguientes acontecimientos adversos: dolor faringolaríngeo (10,9% con TOBI Podhaler frente a 0% con el placebo, muy frecuente) y disfonía (4,3% con TOBI Podhaler frente a 0% con el placebo, frecuente) entre los trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino; y disgeusia (6,5% con TOBI Podhaler frente a 2,0% con el placebo, frecuente) entre los trastornos gastrointestinales.

Reacciones adversas procedentes de notificaciones espontáneas y de casos descritos en la literatura científica (frecuencia desconocida)

Las reacciones adversas que se presentan a continuación proceden de notificaciones espontáneas y casos descritos en la literatura científica desde el inicio de la comercialización de TOBI Podhaler. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria en una población de tamaño indeterminado, es imposible calcular de forma fiable su frecuencia, por lo que se clasifican en la categoría de “frecuencia desconocida”.

Malestar general.

Cambio de coloración del esputo.

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 en Reacciones Adversas**
- **Inserto 2014-PSB/GLC-0732-s – Nuevas Instrucciones y Nuevo Texto CDS.**
- **Información para prescribir 2014-PSB/GLC-0732-s – Nuevas Instrucciones y Nuevo Texto CDS**

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Se ha evaluado la seguridad de TOBI Podhaler en 395 pacientes con fibrosis quística expuestos al menos a una dosis de TOBI Podhaler, lo que incluye a 273 que estuvieron expuestos durante tres ciclos (6 meses) de tratamiento. Cada ciclo se componía de 28 días de medicación (112 mg administrados dos veces al día) y 28 días sin medicación.

La población del análisis principal de la seguridad, aleatorizada en la proporción prevista de 3:2, se componía de 308 pacientes que recibieron TOBI Podhaler y de 209 pacientes tratados con TOBI® (solución de tobramicina para nebulización de 300 mg/5 ml) en el estudio EAGER, un ensayo sin enmascaramiento en el que se comparó TOBI Podhaler con TOBI durante 3 ciclos de tratamiento. Tanto en el grupo de TOBI Podhaler como en el de TOBI, la exposición media al medicamento fue de 28-29 días en cada ciclo. La población del análisis de la seguridad complementario se componía de otros 87 pacientes tratados con TOBI Podhaler y 49 tratados con el placebo en el estudio EVOLVE, un ensayo con doble enmascaramiento en el primer ciclo de tratamiento y en el que se administraba luego TOBI Podhaler a todos los pacientes durante 2 ciclos más.

Con estas exposiciones, TOBI Podhaler se toleró generalmente bien. En el estudio EAGER, la clase de reacciones adversas (RA) más frecuente fue la de trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino. Tanto en el grupo de TOBI Podhaler como en el de TOBI, las RA más frecuentes (por término preferido) fueron la tos y el trastorno pulmonar.

Durante el ciclo comparativo con placebo del estudio EVOLVE, la incidencia total de reacciones adversas fue más baja en el grupo de TOBI Podhaler que en el del placebo, salvo en el caso del dolor faringolaríngeo, la disfonía y la disgeusia.

En el estudio EVOLVE, ningún paciente notificó acontecimientos adversos relacionados con hipoacusia. Durante las pruebas audiológicas programadas se determinó que dos pacientes presentaban reducciones significativas de la capacidad auditiva (definida como una disminución de 10-15 dB en al menos dos frecuencias consecutivas o de 20 dB o más en una sola frecuencia). En el estudio EAGER, aproximadamente el 2% del conjunto de los pacientes notificaron síntomas auditivos, como acúfenos. En un subgrupo de pacientes del estudio EAGER que fueron sometidos a pruebas audiológicas periódicas, el 25,6% (TOBI Podhaler) y el 15,6% (TOBI) mostraron descensos respecto a los valores iniciales en alguna de las visitas (el 80% de los pacientes del subgrupo tenían evaluaciones auditivas normales al inicio). Sin embargo, la mayoría de estas alteraciones eran transitorias y se resolvieron antes de que finalizara el estudio. Cuatro pacientes del grupo tratado con TOBI Podhaler mostraron importantes descensos de la audición que fueron transitorios en tres de ellos y persistentes en uno. Menos del 3% de los pacientes de cada grupo mostraron signos de

hipoacusia importante. Aplicando el criterio de una pérdida auditiva, en un oído cualquiera, de 10 dB en 3 frecuencias consecutivas, 15 dB en 2 frecuencias consecutivas o 20 dB en cualquier frecuencia, se consideró que presentaban ototoxicidad 3 pacientes del grupo de TOBI Podhaler y 2 pacientes del grupo de TOBI (proporción equivalente a la de pacientes asignados aleatoriamente a cada grupo).

La tos es un síntoma frecuente de la fibrosis quística; se registró en el 42% de los pacientes al comienzo del estudio EAGER. Fue el acontecimiento adverso notificado con más frecuencia en ambos estudios clínicos. Es de destacar que las incidencias de broncoespasmo fueron similares entre los grupos de TOBI Podhaler, TOBI y el placebo. En el estudio EVOLVE, la tos fue más frecuente entre los pacientes que recibieron el placebo (26,5%) que entre los tratados con TOBI Podhaler (13%), mientras que en el estudio EAGER la proporción de pacientes que refirieron tos fue mayor en el grupo de TOBI Podhaler (48%) que en el de TOBI (31%). Doce pacientes (4%) tratados con TOBI Podhaler abandonaron el estudio EAGER debido a episodios de tos, de los cuales cinco tuvieron tos como un acontecimiento adverso aislado, frente a dos pacientes (1%) en el grupo de TOBI. Los niños y adolescentes tosieron más que los adultos al recibir TOBI Podhaler, pero estos últimos fueron más proclives a suspender el tratamiento: de los doce pacientes tratados con TOBI Podhaler del estudio EAGER que interrumpieron el tratamiento por episodios de tos, diez eran mayores de 20 años de edad, dos eran adolescentes y ninguno tenía menos de 15 años de edad. La tos asociada a TOBI Podhaler fue más frecuente durante la fase de medicación en cada uno de los tres ciclos terapéuticos.

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos
Las reacciones adversas del estudio EAGER (Tabla 1) se presentan por 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 y luego por orden decreciente de gravedad. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$), incluidas las comunicaciones aisladas.

Tabla 1 Reacciones adversas observadas en al menos el 2% de los pacientes tratados con TOBI Podhaler del estudio EAGER (TOBI Podhaler comparado con TOBI, sin enmascaramiento), toda la población aleatorizada del análisis de la seguridad

Clase de aparato, órgano o sistema	TOBI Podhaler (N=308)	TOBI (N=209)	Categoría de frecuencia
Término preferido del MedDRA	% de pacientes	% de pacientes	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino			
Disnea	15,6	12,4	Muy frecuente
Hemoptisis	13,0	12,4	Muy frecuente
Trastorno pulmonar	33,8	30,1	Muy frecuente
Distonia	13,6	3,8	Muy frecuente
Tos productiva	18,2	19,6	Muy frecuente
Tos	48,4	31,1	Muy frecuente
Dolor bucofaringeo	14,0	10,5	Muy frecuente
Sibilancias	6,8	6,2	Frecuente
Estertores	7,1	6,2	Frecuente
Molestia torácica	6,5	2,9	Frecuente
Congestión nasal	8,1	7,2	Frecuente
Irritación de la garganta	4,5	1,9	Frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Vómitos	6,2	5,7	Frecuente
Diarrea	4,2	1,9	Frecuente
Náuseas	7,5	9,6	Frecuente
Disgeusia	3,9	0,5	Frecuente
Infecciones e infestaciones			
Infección de las vías respiratorias altas	6,8	8,6	Frecuente
Pruebas complementarias			
Disminución del volumen espiratorio máximo	3,9	1,0	Frecuente
Disminución de los valores en las pruebas de la función pulmonar	6,8	8,1	Frecuente
Glucemia elevada	2,9	0,5	Frecuente
Trastornos vasculares			
Epistaxis	2,6	1,9	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	11,4	12,0	Muy frecuente
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración			
Fiebre	15,6	12,4	Muy frecuente
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo			
Dolor torácico osteomuscular	4,5	4,8	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Exantema	2,3	2,4	Frecuente

Comprende los acontecimientos de todos los ciclos terapéuticos completos (con medicación y sin ella)

En el estudio EAGER se observaron con menos frecuencia otras reacciones adversas: broncoespasmo (TOBI Podhaler 1,6%, TOBI 0,5%; frecuente); sordera, que incluye la sordera unilateral (notificada como hipoacusia leve a moderada o como agravación de la hipoacusia) (TOBI Podhaler 1,0%, TOBI 0,5%, frecuente), acúfenos (TOBI Podhaler 1,9%, TOBI 2,4%; frecuente) y afonía (TOBI Podhaler 1,0%, TOBI 0%, frecuente).

En el ciclo 1 comparativo con placebo del estudio EVOLVE, en el que participaron 46 pacientes tratados con TOBI Podhaler y 49 que recibieron el placebo, se registraron los siguientes acontecimientos adversos: dolor faringolaríngeo (10,9% con TOBI Podhaler frente a 0% con el placebo, muy frecuente) y disfonía (4,3% con TOBI Podhaler frente a 0% con el placebo, frecuente) entre los trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino; y disgeusia (6,5% con TOBI Podhaler frente a 2,0% con el placebo, frecuente) entre los trastornos gastrointestinales.

Reacciones adversas procedentes de notificaciones espontáneas y de casos descritos en la literatura científica (frecuencia desconocida)

Las reacciones adversas que se presentan a continuación proceden de notificaciones espontáneas y casos descritos en la literatura científica desde el inicio de la comercialización de TOBI Podhaler. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria en una población de tamaño indeterminado, es imposible calcular de forma fiable su frecuencia, por lo que se clasifican en la categoría de “frecuencia desconocida”.

Malestar general.

Cambio de coloración del esputo.

**3.4.17 SINGULAIR® 4mg Granulado
SINGULAIR® 10mg Tableta Masticables
SINGULAIR® 4mg Tableta Masticables
SINGULAIR® 5mg Tableta Masticables**

Expediente : 19942168 / 224286 / 19908161 / 224394
Radicado : 2016111015 / 2016111018 / 2016111021 / 2016111025
Fecha : 12/08/2016
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

Cada sobre contiene 4mg de Montelukast
Cada tableta masticable contiene 4mg de Montelukast
Cada tableta masticable contiene 5mg de Montelukast
Cada tableta masticable contiene 10mg de Montelukast

Forma farmacéutica: Gránulos - Tabletas masticables

Indicaciones:

Gránulos:

Está indicado en pacientes pediátricos de 6 meses de edad o mayores para la profilaxis y tratamiento crónico del asma, incluyendo la prevención de los síntomas diurnos y nocturnos, también para el tratamiento de pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico y para la prevención de la bronco constricción inducida por ejercicio. En pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad para el alivio de los síntomas diurnos y nocturnos de la rinitis alérgica estacional y en pacientes pediátricos de 6 meses a 2 años de edad para el alivio de los síntomas diurnos y nocturnos de la rinitis alérgica perenne.

Tableta masticable:

Está indicado en niños de 6 a 14 años de edad para la profilaxis y el tratamiento crónico del asma, incluyendo la prevención de los síntomas diurnos y nocturnos, también para el tratamiento de pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico y para la prevención de la bronco constricción inducida por ejercicio. Para el alivio de los síntomas diurnos y nocturnos de la rinitis alérgica (estacional y perenne).

Contraindicaciones:

Gránulos:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Cambio de humor, agresividad, irritabilidad, alteraciones del sueño, depresión e ideación suicida.

Tableta masticable:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. En niños menores de 6 años. Embarazo y lactancia. Advertencias: no es útil para el manejo del episodio agudo del asma. Por tener aspartame está contraindicado en pacientes con fenilcetonuria. Precauciones: si con el consumo de este medicamento se observa cambios de humor, agresividad, irritabilidad, alteraciones del sueño, depresión e ideación suicida, comunicarse inmediatamente con el médico tratante.

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

- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto versión 03-2016
- Información para prescribir versión 03-2016

Nuevas reacciones adversas:

Efectos colaterales

En general, Singulair® ha sido bien tolerado. Los efectos colaterales, que fueron usualmente leves, por lo general no requirieron interrupción de la terapia. La incidencia global de efectos colaterales notificados con Singulair® fue similar al placebo.

Adultos de 15 años de edad y mayores con asma

Singulair® se ha evaluado en aproximadamente 2600 pacientes adultos de 15 años de edad y más en estudios clínicos. En dos estudios clínicos, diseñados en forma similar, de 12 semanas, controlados por placebo, las únicas experiencias adversas reportadas como relacionadas al medicamento en $\square 1\%$ de los pacientes tratados con Singulair® y con una mayor incidencia que en los pacientes tratados con placebo fueron dolor abdominal y cefalea. Las incidencias de estos sucesos no fueron diferentes significativamente en los dos grupos de tratamiento.

Acumulativamente, 544 pacientes fueron tratados con Singulair® durante por lo menos 6 meses, 253 durante un año y 21 durante 2 años en los estudios clínicos. No cambió el perfil de experiencias adversas con el tratamiento prolongado.

Pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad con asma

Singulair® se ha evaluado en aproximadamente 475 pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad. El perfil de seguridad en pacientes pediátricos es generalmente similar al perfil de seguridad en adultos y al placebo. En un estudio clínico controlado con placebo de 8 semanas, la única experiencia adversa reportada como relacionada al medicamento en $>1\%$ de los pacientes tratados con Singulair® y con una mayor incidencia que en los pacientes tratados con placebo fue cefalea. La incidencia de cefalea no fue significativamente diferente en los dos grupos de tratamiento. En estudios que evaluaron la tasa de crecimiento, el perfil de seguridad en esos pacientes pediátricos fue consistente con el perfil de seguridad previamente descrito para Singulair®.

Acumulativamente, 263 pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad fueron tratados con Singulair® durante por lo menos 3 meses y 164 durante 6 meses o más. No cambió el perfil de experiencias adversas con el tratamiento prolongado.

Pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad con asma

Singulair® se ha evaluado en 573 pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad. En un estudio clínico controlado con placebo de 12 semanas, la única experiencia adversa reportada como relacionada al medicamento en $>1\%$ de los pacientes tratados con

Singulair® y con una mayor incidencia que en los pacientes tratados con placebo fue sed. La incidencia de sed no fue significativamente diferente en los dos grupos de tratamiento.

Acumulativamente, 426 pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad fueron tratados con Singulair® durante por lo menos 3 meses, 230 fueron tratados por 6 meses o más y 63 durante 12 meses o más. No cambió el perfil de experiencias adversas con el tratamiento prolongado.

Pacientes pediátricos de 6 meses a 2 años de edad con asma

Singulair® se ha evaluado en 175 pacientes pediátricos de 6 meses a 2 años de edad. En un estudio clínico controlado con placebo de 6 semanas, las experiencias adversas reportadas como relacionadas al medicamento en >1% de los pacientes tratados con Singulair® y con una mayor incidencia que en los pacientes tratados con placebo fueron diarrea, hipercinesia, asma, dermatitis eczematosa y erupción. Las incidencias de estas experiencias adversas no fueron significativamente diferentes en los dos grupos de tratamiento.

Adultos de 15 años de edad y mayores con rinitis alérgica estacional

Singulair® se ha evaluado en 2199 pacientes adultos de 15 años de edad y mayores para el tratamiento de la rinitis alérgica estacional en estudios clínicos. Singulair® administrado una vez al día por la mañana o en la noche es generalmente bien tolerado con un perfil de seguridad similar al del placebo. En estudios clínicos controlados con placebo, no se observaron experiencias adversas reportadas como relacionadas con el medicamento en el ≥1% de los pacientes tratados con Singulair® ni en mayor incidencia que en los pacientes tratados con placebo. En un estudio clínico de cuatro semanas, controlado con placebo, el perfil de seguridad fue consistente con aquel observado en los estudios de dos semanas. La incidencia de somnolencia fue similar a la del placebo en todos los estudios.

Pacientes pediátricos de 2 a 14 años de edad con rinitis alérgica estacional

Singulair® ha sido evaluado en 280 pacientes pediátricos de 2 a 14 años de edad para el tratamiento de la rinitis alérgica estacional en un estudio clínico de 2 semanas controlado con placebo. Singulair®, administrado una vez al día por la noche fue generalmente bien tolerado, con un perfil de seguridad similar al del placebo. En este estudio, no se observaron experiencias adversas reportadas como relacionadas con el medicamento en ≥ 1% de los pacientes tratados con Singulair® ni en mayor incidencia que en los pacientes tratados con placebo.

Adultos de 15 años de edad y mayores con Rinitis Alérgica Perenne

Singulair® ha sido evaluado en 3235 pacientes adultos y adolescentes de 15 años de edad y mayores con rinitis alérgica perenne en dos estudios clínicos de 6 semanas controlados con placebo. Singulair® administrado una vez al día fue generalmente bien

tolerado, con un perfil de seguridad consistente con el observado en pacientes con rinitis alérgica estacional y similar a placebo. En estos dos estudios, no se reportaron experiencias adversas relacionadas con el medicamento en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con Singulair® y una mayor incidencia que en pacientes tratados con placebo fue observada. La incidencia de somnolencia fue similar a la de placebo.

Análisis agrupado de la experiencia de estudios clínicos

Un análisis agrupado de 41 estudios clínicos controlados con placebo (35 estudios en pacientes de 15 años de edad y mayores; 6 estudios en pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad) fue desarrollado empleando una método de evaluación validado de tendencias suicidas. En 9.929 pacientes que recibieron Singulair® y 7.780 pacientes que recibieron placebo en estos estudios, hubo un paciente con ideas suicidas en el grupo tomando Singulair®. No hubo suicidios consumados, intentos de suicidios o actos preparatorios hacia el comportamiento suicida en alguno de los grupos de tratamiento.

En otro análisis agrupado de 46 estudios clínicos controlados con placebo (35 estudios en pacientes de 15 años de edad y mayores; 11 estudios en pacientes pediátricos de 3 meses a 14 años de edad) se evaluaron las experiencias adversas relacionadas al comportamiento (BRAEs por sus siglas en inglés). En 11.673 pacientes que recibieron Singulair® y 8.827 pacientes que recibieron placebo en estos estudios, la frecuencia de pacientes con al menos 1 BRAE fue de 2.73% en pacientes recibiendo Singulair® y 2.27% en pacientes recibiendo placebo; la tasa de ventaja fue de 1.12 (95% CL[0.93; 1.36]).

Los estudios clínicos incluidos en estos análisis agrupados no fueron diseñados específicamente para evaluar la tendencia de suicidio o BRAEs.

Experiencias en la fase post-comercialización

Los siguientes efectos colaterales fueron reportados durante el uso en la fase post-comercialización del producto:

Infecciones e infestaciones: Infección del tracto respiratorio superior

Sangre y desórdenes del sistema linfático: incremento en la tendencia al sangrado, trombocitopenia.

Desórdenes del sistema inmune: reacciones de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxis, y muy raramente infiltración eosinofílica hepática)

Desórdenes Psiquiátricos: agitación incluyendo comportamiento agresivo u hostilidad, ansiedad, depresión, desorientación, alteración de la atención, sueños anormales, alucinaciones, insomnio, deterioro de la memoria, hiperactividad psicomotora (que incluye irritabilidad, inquietud y tremor) sonambulismo, pensamientos y comportamientos suicidas (riesgo de suicidio), tic.

Desórdenes de sistema nervioso: mareos, somnolencia, parestesia/ hipoestesia y muy raramente convulsiones

Desórdenes Cardíacos: palpitaciones

Desórdenes Respiratorios y torácicos: epistaxis, eosinofilia pulmonar

Desórdenes Gastrointestinales: náusea, vómitos, dispepsia, diarrea

Desórdenes Hepatobiliares: aumento de ALT y AST y, muy raramente hepatitis (incluyendo colestasis, hepatocelular y daño hepático de patrón mixto)

Piel y desórdenes del tejido conjuntivo: angioedema, contusiones, eritema multiforme, eritema nodoso, prurito, rash, urticaria

Desórdenes Músculo esqueléticos y del tejido conectivo: artralgia, mialgia, incluyendo calambres musculares

Desórdenes renales y urinarios: enuresis en niños

Desórdenes Generales y del sitio de administración: astenia / fatiga, edema, pirexia

Inserto:

¿Qué efectos indeseables puede tener Singulair®?

Cualquier medicamento puede tener reacciones no intencionadas o no deseadas, llamadas efectos colaterales. Singulair® es generalmente bien tolerado. En estudios, los efectos colaterales más comunes reportados fueron dolor abdominal, dolor de cabeza, sed, diarrea, hiperactividad, asma, descamación, picazón y erupción de la piel. Fueron usualmente leves y ocurrieron tanto en pacientes que tomaron Singulair® como en los que tomaron placebo (el placebo es un comprimido que no contiene medicamento).

Adicionalmente, han sido reportadas las siguientes:

- Infección respiratoria superior
- Aumento a la tendencia al sangrado, recuento bajo de plaquetas en la sangre
- Reacciones alérgicas [incluyendo hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta (que pueden causar dificultad al respirar o al tragar), ronchas, erupción y picazón]
- Cambios de comportamiento y humor [agitación incluyendo comportamiento agresivo u hostilidad, depresión, desorientación, alteraciones en atención, anomalías del sueño, sentirse ansioso, alucinaciones, insomnio, irritabilidad, deterioro de la memoria, inquietud, sonambulismo, pensamientos y acciones suicidas, tremor, movimientos musculares no controlados]
- Mareos, somnolencia, hormigueo/adormecimiento y muy raramente, convulsiones
- Palpitaciones
- Sangrado nasal, hinchazón (inflamación) de los pulmones
- Náusea, vómitos, dispepsia, diarrea
- Hepatitis
- Contusiones, reacciones graves en la piel (eritema multiforme) que pueden ocurrir sin previo aviso.
- Dolor de las articulaciones; dolor y calambres musculares

- Enuresis nocturna en niños
- Debilidad / cansancio
- Hinchazón
- Fiebre
- Informe a su doctor si usted o su niño presentan cualquier síntoma inusual o si cualquier síntoma conocido persiste o empeora.

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 03-2016
- Información para prescribir versión 03-2016

Nuevas reacciones adversas:

Efectos colaterales

En general, Singulair® ha sido bien tolerado. Los efectos colaterales, que fueron usualmente leves, por lo general no requirieron interrupción de la terapia. La incidencia global de efectos colaterales notificados con Singulair® fue similar al placebo.

Adultos de 15 años de edad y mayores con asma

Singulair® se ha evaluado en aproximadamente 2600 pacientes adultos de 15 años de edad y más en estudios clínicos. En dos estudios clínicos, diseñados en forma similar, de 12 semanas, controlados por placebo, las únicas experiencias adversas reportadas como relacionadas al medicamento en $\square$ 1% de los pacientes tratados con Singulair® y con una mayor incidencia que en los pacientes tratados con placebo fueron dolor abdominal y cefalea. Las incidencias de estos sucesos no fueron diferentes significativamente en los dos grupos de tratamiento.

Acumulativamente, 544 pacientes fueron tratados con Singulair® durante por lo menos 6 meses, 253 durante un año y 21 durante 2 años en los estudios clínicos. No cambió el perfil de experiencias adversas con el tratamiento prolongado.

Pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad con asma

Singulair® se ha evaluado en aproximadamente 475 pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad. El perfil de seguridad en pacientes pediátricos es generalmente similar al perfil de seguridad en adultos y al placebo. En un estudio clínico controlado con placebo de 8 semanas, la única experiencia adversa reportada como relacionada al medicamento en $>1\%$ de los pacientes tratados con Singulair® y con una mayor incidencia que en los pacientes tratados con placebo fue cefalea. La incidencia de cefalea no fue significativamente diferente en los dos

grupos de tratamiento. En estudios que evaluaron la tasa de crecimiento, el perfil de seguridad en esos pacientes pediátricos fue consistente con el perfil de seguridad previamente descrito para Singulair®.

Acumulativamente, 263 pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad fueron tratados con Singulair® durante por lo menos 3 meses y 164 durante 6 meses o más. No cambio el perfil de experiencias adversas con el tratamiento prolongado.

Pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad con asma

Singulair® se ha evaluado en 573 pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad. En un estudio clínico controlado con placebo de 12 semanas, la única experiencia adversa reportada como relacionada al medicamento en >1% de los pacientes tratados con Singulair® y con una mayor incidencia que en los pacientes tratados con placebo fue sed. La incidencia de sed no fue significativamente diferente en los dos grupos de tratamiento.

Acumulativamente, 426 pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad fueron tratados con Singulair® durante por lo menos 3 meses, 230 fueron tratados por 6 meses o más y 63 durante 12 meses o más. No cambió el perfil de experiencias adversas con el tratamiento prolongado.

Pacientes pediátricos de 6 meses a 2 años de edad con asma

Singulair® se ha evaluado en 175 pacientes pediátricos de 6 meses a 2 años de edad. En un estudio clínico controlado con placebo de 6 semanas, las experiencias adversas reportadas como relacionadas al medicamento en >1% de los pacientes tratados con Singulair® y con una mayor incidencia que en los pacientes tratados con placebo fueron diarrea, hipercinesia, asma, dermatitis eccematosas y erupción. Las incidencias de estas experiencias adversas no fueron significativamente diferentes en los dos grupos de tratamiento.

Adultos de 15 años de edad y mayores con rinitis alérgica estacional

Singulair® se ha evaluado en 2199 pacientes adultos de 15 años de edad y mayores para el tratamiento de la rinitis alérgica estacional en estudios clínicos. Singulair® administrado una vez al día por la mañana o en la noche es generalmente bien tolerado con un perfil de seguridad similar al del placebo. En estudios clínicos controlados con placebo, no se observaron experiencias adversas reportadas como relacionadas con el medicamento en el $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con Singulair® ni en mayor incidencia que en los pacientes tratados con placebo. En un estudio clínico de cuatro semanas, controlado con placebo, el perfil de seguridad fue consistente con aquel observado en los estudios de dos semanas. La incidencia de somnolencia fue similar a la del placebo en todos los estudios.

Pacientes pediátricos de 2 a 14 años de edad con rinitis alérgica estacional
Singulair® ha sido evaluado en 280 pacientes pediátricos de 2 a 14 años de edad para el tratamiento de la rinitis alérgica estacional en un estudio clínico de 2 semanas controlado con placebo. Singulair®, administrado una vez al día por la noche fue generalmente bien tolerado, con un perfil de seguridad similar al del placebo. En este estudio, no se observaron experiencias adversas reportadas como relacionadas con el medicamento en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con Singulair® ni en mayor incidencia que en los pacientes tratados con placebo.

Adultos de 15 años de edad y mayores con Rinitis Alérgica Perenne
Singulair® ha sido evaluado en 3235 pacientes adultos y adolescentes de 15 años de edad y mayores con rinitis alérgica perenne en dos estudios clínicos de 6 semanas controlados con placebo. Singulair® administrado una vez al día fue generalmente bien tolerado, con un perfil de seguridad consistente con el observado en pacientes con rinitis alérgica estacional y similar a placebo. En estos dos estudios, no se reportaron experiencias adversas relacionadas con el medicamento en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con Singulair® y una mayor incidencia que en pacientes tratados con placebo fue observada. La incidencia de somnolencia fue similar a la de placebo.

Análisis agrupado de la experiencia de estudios clínicos

Un análisis agrupado de 41 estudios clínicos controlados con placebo (35 estudios en pacientes de 15 años de edad y mayores; 6 estudios en pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad) fue desarrollado empleando una método de evaluación validado de tendencias suicidas. En 9.929 pacientes que recibieron Singulair® y 7.780 pacientes que recibieron placebo en estos estudios, hubo un paciente con ideas suicidas en el grupo tomando Singulair®. No hubo suicidios consumados, intentos de suicidios o actos preparatorios hacia el comportamiento suicida en alguno de los grupos de tratamiento.

En otro análisis agrupado de 46 estudios clínicos controlados con placebo (35 estudios en pacientes de 15 años de edad y mayores; 11 estudios en pacientes pediátricos de 3 meses a 14 años de edad) se evaluaron las experiencias adversas relacionadas al comportamiento (BRAEs por sus siglas en inglés). En 11.673 pacientes que recibieron Singulair® y 8.827 pacientes que recibieron placebo en estos estudios, la frecuencia de pacientes con al menos 1 BRAE fue de 2.73% en pacientes recibiendo Singulair® y 2.27% en pacientes recibiendo placebo; la tasa de ventaja fue de 1.12 (95% CL[0.93; 1.36]).

Los estudios clínicos incluidos en estos análisis agrupados no fueron diseñados específicamente para evaluar la tendencia de suicidio o BRAEs.

Experiencias en la fase post-comercialización

Los siguientes efectos colaterales fueron reportados durante el uso en la fase post-comercialización del producto:

Infecciones e infestaciones: Infección del tracto respiratorio superior

Sangre y desórdenes del sistema linfático: incremento en la tendencia al sangrado, trombocitopenia.

Desórdenes del sistema inmune: reacciones de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxis, y muy raramente infiltración eosinofílica hepática)

Desórdenes Psiquiátricos: agitación incluyendo comportamiento agresivo u hostilidad, ansiedad, depresión, desorientación, alteración de la atención, sueños anormales, alucinaciones, insomnio, deterioro de la memoria, hiperactividad psicomotora (que incluye irritabilidad, inquietud y tremor) sonambulismo, pensamientos y comportamientos suicidas (riesgo de suicidio), tic.

Desórdenes de sistema nervioso: mareos, somnolencia, parestesia/ hipoestesia y muy raramente convulsiones

Desórdenes Cardíacos: palpitaciones

Desórdenes Respiratorios y torácicos: epistaxis, eosinofilia pulmonar

Desórdenes Gastrointestinales: náusea, vómitos, dispepsia, diarrea

Desórdenes Hepatobiliares: aumento de ALT y AST y, muy raramente hepatitis (incluyendo colestasis, hepatocelular y daño hepático de patrón mixto)

Piel y desórdenes del tejido conjuntivo: angioedema, contusiones, eritema multiforme, eritema nodoso, prurito, rash, urticaria

Desórdenes Músculo esqueléticos y del tejido conectivo: artralgia, mialgia, incluyendo calambres musculares

Desórdenes renales y urinarios: enuresis en niños

Desórdenes Generales y del sitio de administración: astenia / fatiga, edema, pirexia

3.4.18. DOLEX NIÑOS GOTAS (SOLUCIÓN)

Expediente : 19933740

Radicado : 2016044516 / 2016078892

Fecha : 07/04/2016

Interesado : Glaxosmithkline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

Composición: Cada mL contiene 100mg de acetaminofén

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: Analgésico, antipirético.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén. Precauciones y advertencias: consulte a su médico si los síntomas persisten o empeoran o si presentan nuevos síntomas como edema o enrojecimiento. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de iniciar el tratamiento. El metil - propil - parahidrobenczoatos (metil parabeno y propil parabeno) pueden causar reacciones alérgicas posiblemente retardadas. Manténgase fuera del alcance de los niños.

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 precauciones y advertencias.
- Modificación de posología
- Modificación de grupo etario
- Información para prescribir versión 11 (junio de 2016) GDS V4.0
- Información para el consumidor Versión 11 (junio de 2016) GDS V4.0

Nueva dosificación y posología:

Dolex® Niños 1mes + (dolex® Niños Solución): para niños de un mes en adelante
Se administra únicamente por vía oral.

1. Busque la dosis de acuerdo al peso actual del niño (use las edades únicamente como guía)
2. Presione y gire la tapa para abrir
3. Mida en el gotero la cantidad de mililitros de producto de acuerdo a lo indicado en la tabla.
4. Haga que el niño tome el líquido. Si el niño toma de más, debe acudir rápidamente al médico

Rango de peso (Kg)	Edad (Meses)	Dosis (mL)
4,2 a 4,9	1	0,5
5,0 a 5,9	2 a 3	0,6
6,0 a 6,9	4 a 5	0,7
7,0 a 7,9	6 a 8	0,8
8,0 a 8,9	9 a 12	0,9
9,0 a 9,9	13 a 16	1,0
10,0 a 10,9	17 a 21	1,1
11,0 a 11,9	22 a 24	1,2

- La dosis máxima diaria es de 60mg/kg la cual debe ser dividida en dosis de 10mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.
- No exceder la dosis diaria recomendada.
- No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas.
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas
- Siempre se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr eficacia.
- No use por más de 3 días sin consultar al médico.

Nuevo grupo etario: Niños de un mes en adelante

Nuevas precauciones y advertencias (Información para prescribir)

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.
- La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede conducir a un trasplante de hígado o la muerte.
- Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento.
- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal o que son grandes consumidores crónicos de alcohol.
- En pacientes con estados de deficiencia de glutatión como sepsis, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

Nuevas precauciones y advertencias (Textos para incluir en el empaque o para generar Inserto – Información dirigida al Consumidor)

Contiene Acetaminofén. Tomar mucho Acetaminofén puede causar un serio daño al hígado. No usar el medicamento si está tomando otro, prescrito o no, que contenga Acetaminofén como tratamiento del dolor, fiebre, síntomas de gripa o resfriado o para ayudar a dormir. Siempre leer y seguir lo descrito en los empaques. Consultar al médico antes de usar si tiene problemas en hígado o riñón.

-Está bajo de peso o desnutrido.

-Toma alcohol regularmente (puede que deba evitar el uso del producto en conjunto o limitar la cantidad de Acetaminofén que se tome).

-Tiene una infección severa, esto puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica, sus signos incluyen: respiración profunda, rápida y con dificultad; sensación de malestar (nauseas), de estar enfermo (vómito), y pérdida del apetito. Contactar al doctor de

inmediato si presenta una combinación de estos síntomas o si no mejoran. Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

Adicionalmente mediante Radicado No. 2016078892, el interesado presenta alcance al radicado inicial en el cual indican que allega la información para prescribir e información para el consumidor ajustando la posología al concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta No. 02 de 2015, numeral 3.6.1.

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 precauciones y advertencias.**
- **Modificación de posología**
- **Modificación de grupo etario**
- **Información para prescribir versión 11 (junio de 2016) GDS V4.0**
- **Información para el consumidor Versión 11 (junio de 2016) GDS V4.0**

Nueva dosificación y posología:

Dolex® Niños 1mes + (dolex® Niños Solución): para niños de un mes en adelante
Se administra únicamente por vía oral.

1. Busque la dosis de acuerdo al peso actual del niño (use las edades únicamente como guía)
2. Presione y gire la tapa para abrir
3. Mida en le gotero la cantidad de mililitros de producto de acuerdo a lo indicado en la tabla.
4. Haga que el niño tome el líquido. Si el niño tomo de mas, debe acudir rápidamente al médico

Rango de peso (Kg)	Edad (Meses)	Dosis (mL)
4,2 a 4,9	1	0,5
5,0 a 5,9	2 a 3	0,6
6,0 a 6,9	4 a 5	0,7
7,0 a 7,9	6 a 8	0,8
8,0 a 8,9	9 a 12	0,9
9,0 a 9,9	13 a 16	1,0
10,0 a 10,9	17 a 21	1,1
11,0 a 11,9	22 a 24	1,2

- La dosis máxima diaria es de 60mg/kg la cual debe ser dividida en dosis de 10mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.
- No exceder la dosis diaria recomendada.
- No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas.
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas
- Siempre se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr eficacia.
- No use por más de 3 días sin consultar al médico.

Nuevo grupo etario: Niños de un mes en adelante

Nuevas precauciones y advertencias:

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.
- La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede conducir a un trasplante de hígado o la muerte.
- Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento.
- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal o que son grandes consumidores crónicos de alcohol.
- En pacientes con estados de deficiencia de glutatión como sepsis, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

Nuevas precauciones y advertencias (Textos para incluir en el empaque o para generar Inserto – Información dirigida al Consumidor)

Contiene Acetaminofén. Tomar mucho Acetaminofén puede causar un serio daño al hígado. No usar el medicamento si está tomando otro, prescrito o no, que contenga Acetaminofén como tratamiento del dolor, fiebre, síntomas de gripa o resfriado o para ayudar a dormir. Siempre leer y seguir lo descrito en los empaques. Consultar al médico antes de usar si tiene problemas en hígado o riñón.

-Está bajo de peso o desnutrido.

-Toma alcohol regularmente (puede que deba evitar el uso del producto en

conjunto o limitar la cantidad de Acetaminofén que se tome).

-Tiene una infección severa, esto puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica, sus signos incluyen: respiración profunda, rápida y con dificultad; sensación de malestar (nauseas), de estar enfermo (vómito), y pérdida del apetito. Contactar al doctor de inmediato si presenta una combinación de estos síntomas o si no mejoran. Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

3.4.10 DERMOVATE® CREMA DERMOVATE® UNGUENTO

Expediente : 20021767 / 20021844
Radicado : 2016066540 / 2016066541
Fecha : 19/05/2016-02/08/2016
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A

El interesado presenta alcance mediante radicados 2016104751/2016104752 con el fin de adjuntar el inserto y la información para prescribir Versión GDS 12 /IPI05 del 26 de enero de 2016 corregida en la sección de advertencias y precauciones

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el contenido del Acta No. 19 de 2016, numeral 3.4.10., en el sentido que las reacciones adversas para el producto de la referencia serán a partir de ahora:

Reacciones adversas

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) se enumeran a continuación según la clase de sistemas de órganos del diccionario MedDRA y su frecuencia. Su frecuencia se define como muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1,000$ y $< 1/100$), infrecuente ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$) y muy infrecuente ($< 1/10,000$), lo que incluye informes aislados.

Datos posteriores a la comercialización

Infecciones e infestaciones

Muy infrecuentes Infección oportunista

Trastornos del sistema inmunitario

Muy infrecuente Hipersensibilidad local

Trastornos endocrinos

Muy infrecuente Supresión del eje hipotalámico- hipofisario-suprarrenal (HHS):

Rasgos cushingoides: (p. ej., cara de luna, obesidad central), retraso en el aumento de peso/crecimiento en niños, osteoporosis, glaucoma, hiperglucemia/glucosuria, catarata, hipertensión, aumento de peso/obesidad, niveles disminuidos de cortisol endógeno, alopecia, tricorrexis.

Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo

Común Prurito, ardor de piel/dolor cutáneo localizado.

Poco común Atrofia cutánea*, estrías*, telangiectasias*.

Muy infrecuente Adelgazamiento de la piel*, arrugamiento de la piel*, sequedad de la piel*, cambios en la pigmentación*, hipertrichosis, exacerbación de síntomas subyacentes, dermatitis/dermatitis alérgica de contacto, psoriasis pustular, eritema, exantema, urticaria, acné.

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración

Muy infrecuente Dolor / irritación en el lugar de la aplicación

- **Características de la piel secundarias a efectos locales y /o sistémicos de la inhibición del eje hipotalámico -hipofisario-suprarrenal (HHS).**

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir versión GDS 12 /IPI05 del 26 de enero de 2016.

3.8. RECURSO DE REPOSICIÓN

3.8.1. LYNPARZA® 50 mg CÁPSULAS

Expediente : 20095606
 Radicado : 2015090960 / 2016015803 / 20160105505
 Fecha : 16/07/2015 – 15/09/2015
 Fecha C.R. : 21/07/2015 – 18/09/2015 – 15/09/2016
 Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.
 Fabricante : Patheon Pharmaceuticals Inc.

Composición: Cada cápsula contiene olaparib 50 mg.

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Indicado como monoterapia de mantenimiento para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer ovárico de alto grado en recaída platino-sensible con mutación BRCA (incluyendo trompa de Falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al olaparib o a cualquiera de los componentes del producto

Precauciones y Advertencias:

Toxicidad hematológica:

Las pacientes con toxicidad hematológica no deben iniciar tratamiento con Lynparza hasta que se hayan recuperado y presenten los niveles de hemoglobina, plaquetas y neutrófilos dentro del rango normal o CTCAE grado 1).

Se recomienda realizar pruebas iniciales, seguidas por monitoreo mensual, de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento, y periódicamente en lo sucesivo para monitorear cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento.

Si una paciente desarrolla toxicidad hematológica severa o dependencia de transfusión sanguínea, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar las pruebas hematológicas apropiadas. Si los parámetros sanguíneos permanecen clínicamente anormales después de 4 semanas de interrupción de la dosis de Lynparza, se recomienda biopsia de la médula ósea y/o análisis citogenético sanguíneo.

Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide aguda:

Se ha reportado Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide aguda en un número reducido de pacientes y algunos casos han sido fatales. En caso de confirmarse síndrome mielodisplásico y/o /leucemia mieloide aguda durante el tratamiento con Lynparza, se recomienda que la paciente sea tratada apropiadamente. Si se recomienda tratamiento adicional para el cáncer, se debe suspender Lynparza.

Neumonitis:

Se ha reportado neumonitis en un número reducido de pacientes que estaban recibiendo olaparib y algunos reportes han sido fatales. Si las pacientes presentan síntomas respiratorios nuevos o empeoramiento de los mismos, tales como disnea, tos y fiebre, u ocurre una anomalía radiológica, se deben interrumpir el tratamiento con Lynparza e investigar la causa lo más pronto posible.

Si se confirma neumonitis, se debe suspender el tratamiento con Lynparza y tratar apropiadamente a la paciente.

Toxicidad embriofetal:

Lynparza podría causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada. Lynparza no se debe tomar durante el embarazo. Si la paciente queda embarazada mientras está tomando este medicamento, se le debe informar sobre el riesgo potencial para el feto.

Se debe recomendar a las mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Lynparza, y durante un mes después de recibir la última dosis de Lynparza.

Lactancia materna:

Se debe recomendar a las madres que estén lactando no hacerlo durante el tratamiento con olaparib y por un mes después de recibir la última dosis de olaparib.

Interacciones con otros productos medicinales:

Se debe evitar la coadministración de olaparib con inductores o inhibidores potentes del CYP3A.

Reacciones Adversas:

Resumen general de las reacciones adversas medicamentosas:

La monoterapia con olaparib se ha asociado a hallazgos de laboratorio y/o diagnósticos clínicos por lo general de severidad leve o moderada (CTCAE 1 o 2) y generalmente no requieren suspender el tratamiento.

Reacciones adversas medicamentosas durante estudios clínicos:

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos con pacientes que están recibiendo monoterapia con Lynparza®. En la Tabla 1 se presenta su frecuencia, Reacciones Adversas Medicamentosas usando la clasificación de frecuencia CIOMS III y luego se enumeran según MedDRA SOC y en el nivel de término preferido. Las frecuencias de ocurrencia de efectos indeseables se definen como: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Infrecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$); muy raros ($< 1/10,000$) incluyendo reportes aislados. Esta sección incluye solo datos derivados de estudios completados con monoterapia en los cuales se conoce la exposición del paciente.

Tabla 1 Reacciones adversas medicamentosas durante los ensayos clínicos

MedDRA SOC	Término MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y mayor
------------	----------------	--	--

MedDRA SOC	Término MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y mayor
Trastornos de metabolismo y nutrición	Apetito disminuido	Muy frecuente	Infrecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuente	Infrecuente
	Disgeusia	Muy frecuente	N/A
	Mareo	Muy frecuente	Infrecuente
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Muy frecuente	Frecuente
	Vómito	Muy frecuente	Frecuente
	Diarrea	Muy frecuente	Frecuente
	Dispepsia	Muy frecuente	No reportado
	Estomatitis	Frecuente	Infrecuente
	Dolor abdominal alto	Frecuente	Infrecuente
Trastornos generales	Fatiga (incluyendo astenia)	Muy frecuente	Frecuente
Investigaciones	Anemia (disminución de la hemoglobina) ^{a, b}	Muy frecuente	Muy frecuente
	Neutropenia (disminución del recuento absoluto de neutrófilos) ^{a, b}	Muy frecuente	Frecuente
	Trombocitopenia (disminución de las plaquetas) ^{a, b}	Frecuente	Frecuente
	Linfopenia (disminución de los linfocitos) ^{a, b}	Muy frecuente	Muy frecuente
	Elevación del volumen corpuscular medio ^{a, c}	Muy frecuente	N/A
	Aumento de la creatinina ^{a, d}	Muy frecuente	Infrecuente
N/A	No aplica		

^a Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos reportados.

^b Las reducciones fueron CTCAE grado 2 o mayor para la hemoglobina, recuento absoluto de neutrófilos, plaquetas y linfocitos.

^c Elevación del volumen corpuscular medio desde el nivel inicial a niveles superiores al ULN (límite superior normal). Los niveles parecieron retornar a lo normal después de suspender el tratamiento y no parecieron tener ninguna consecuencia clínica.

^d Datos de un estudio doble-ciego, placebo-controlado mostraron aumento promedio hasta de 23% desde el nivel basal remanente consistente con el transcurso del tiempo y retorno a nivel basal después de suspender el tratamiento, sin aparentes

secuelas clínicas. El 90% de los pacientes tuvo valores de creatinina de CTCAE grado 0 inicialmente y el 10% tuvo CTCAE grado 1 en el nivel inicial.

Interacciones:

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Estudios clínicos de olaparib en combinación con otros agentes para el tratamiento del cáncer, incluyendo agentes lesivos para el DNA, indican una potencialización y prolongación de la toxicidad mielosupresora. La dosis recomendada de Lynparza en monoterapia no es apropiada para combinación con otros agentes para el tratamiento del cáncer.

Olaparib produjo poca/ninguna inhibición directa in vitro del CYPs 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 o 2E1. Se observó inhibición escasa del CYP3A4 al examinar olaparib a concentraciones hasta de 100 uM y mayor inhibición al evaluarse a 500 uM. Estos hallazgos sugieren que olaparib tiene el potencial de causar interacciones clínicamente relevantes con otros sustratos del CYP3A4 en el hígado o tracto gastrointestinal. Olaparib no fue un inhibidor dependiente del tiempo del CYPs 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 o 2E1.

Mostró inhibición dependiente del tiempo del CYP3A pero hasta un grado con poca probabilidad de traducirse en efectos clínicamente significativos. Se ha demostrado la inducción del CYP1A2, 2B6 y 3A4 in vitro con CYP3A4 con una mayor probabilidad de ser inducido en una magnitud clínicamente relevante.

CYP3A4/5 son isoenzimas predominantemente responsables de la eliminación metabólica de olaparib. Estudios clínicos [llevados a cabo con una formulación en tableta] para evaluar el impacto de inhibidores e inductores conocidos del CYP3A han mostrado que la coadministración de un inhibidor CYP3A potente incrementó 1.42 veces la $C_{máx}$ de olaparib (IC 90%: 1.33-1.52) y aumentó 2.70 veces el AUC promedio (IC 90%: 2.44-2.97) y que la coadministración de un inductor CYP potente redujo un 71% la $C_{máx}$ (Índice de tratamiento: 0.29; IC 90%: 0.24-0.33) y un 87% el AUC (Índice de tratamiento: 0.13; IC 90%: 0.11-0.16. por consiguiente, se recomienda no coadministrar inhibidores/inductores potentes conocidos de estas isoenzimas con olaparib.

Olaparib es un sustrato para MDR1, pero no para BCRP o MRP2. Estudios in vitro sugieren que es un inhibidor de MDR1, es un inhibidor débil de BCRP, pero no un inhibidor de MRP2. Es posible que olaparib pueda causar interacciones medicamentosas clínicamente relevantes con sustratos de MDR1.

También se ha demostrado que olaparib es un inhibidor de OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 y MATE2K. Actualmente se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos. Olaparib tiene probabilidad de inhibir OATP1B3 u OAT1.

Se ha estudiado el efecto de los alimentos sobre olaparib. La coadministración con alimentos retardó la velocidad de absorción ($T_{\text{máx}}$ se retardó unas 2 horas) e incrementó la magnitud de absorción de olaparib (el AUC aumentó aproximadamente 20%).

Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento con Lynparza debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el uso de medicamentos para el tratamiento del cáncer.

Las pacientes deben tener confirmación de una mutación genética BRCA significan “(BR_east CAncer gene) gen del cáncer de mama (línea germinal o tumor) antes de iniciar tratamiento con Lynparza. El estatus de mutación BRCA se debe determinar por medio de un laboratorio experimentado utilizando un método validado

Dosificación en adultos:

La dosis recomendada de Lynparza es 400 mg (ocho cápsulas de 50 mg) tomados dos veces al día, equivalente a una dosis total diaria de 800 mg.

Lynparza se debe tomar con el estómago vacío (por lo menos una hora después de haber comido).

Una vez se haya tomado Lynparza, es necesario abstenerse de comer durante 2 horas. Se recomienda que el tratamiento se continúe hasta que la enfermedad subyacente progrese.

Omisión de dosis:

Si una paciente omite una dosis de Lynparza, debe tomar la siguiente dosis a la hora programada.

Ajustes de la dosis:

El tratamiento puede ser interrumpido para manejar eventos adversos y se puede considerar la posibilidad de reducir la dosis.

Se recomienda reducir la dosis a 200 mg dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 400 mg).

Si se requiere una reducción adicional final, entonces se podría considerar la posibilidad de reducir a 100mg dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 200mg).

Poblaciones especiales de pacientes:

Niños o adolescentes: Lynparza no está indicado para uso en pacientes pediátricas, dado que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Lynparza en niños y adolescentes.

Ancianas (>65 años): No se requiere ajuste al iniciar la dosis en pacientes ancianas. Los datos clínicos en pacientes de 75 años de edad o mayores son limitados.

Daño renal: No se ha estudiado el efecto del daño renal en la exposición a Lynparza. Lynparza se puede administrar en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina >50 ml/min). Lynparza no se recomienda para uso en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina <50 ml/min) o insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 ml/min) puesto que los datos en dichas pacientes son limitados y no se ha establecido la seguridad y eficacia.

Insuficiencia hepática: No se ha estudiado el efecto del daño hepático en la exposición a Lynparza. Por lo tanto, no se recomienda usar Lynparza en pacientes con insuficiencia hepática (bilirrubina sérica mayor de 1.5 veces el límite superior normal), ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta bajo fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición frente a la Resolución No. 2016025848 conforme a lo siguiente:

- Por medio de Auto No. 2015013163 por concepto emitido mediante Acta No. 21 de 2015, numeral 3.1.1.10.
- Mediante radicado No. 2016015830, se presentó respuesta al Auto No. 2015013163, en el sentido de dar a conocer a la Comisión Revisora resultados adicionales del programa de estudios clínicos de Olaparib.
- Posteriormente, se emite la Resolución No. 2016025848 con base en el concepto publicado en el Acta No. 11 de 2016 numeral 3.1.1.3

Lo anterior para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, aclara que para la evaluación de este tipo de productos adicional a los datos de superviencia libre

de enfermedad se tienen en cuenta datos de supervivencia global y fundamentalmente de calidad de vida. Por lo anterior, la Sala considera que la información allegada a la fecha aún no es suficiente y por tanto ratifica el concepto emitido mediante Acta No. 11 de 2016, numeral 3.1.1.3.

Adicionalmente, la Sala encuentra que en la copia de la resolución allegada por el interesado No. 2016025848 del 8 de julio de 2016 recoge en su totalidad el concepto emitido mediante Acta No. 11 de 2016, numeral 3.1.1.3.

3.10. DERECHOS DE PETICIÓN

3.10.1. INMUNOGLOBULINAS

Radicado : 16050556
Fecha : 16/05/2016

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de los siguientes puntos:

- Que al producto Octagam 5g/50mL (10%) con registro sanitario INVIMA 2012M-0013104 se le exija la corrección del nombre de principio activo con forme a las demás presentaciones del mismo producto Octagam: “proteína de los cuales un porcentaje igual o mayor al 95% es inmunoglobulina humana G”
- Que a el producto Privigen 2.5/25mL (10%) registro sanitario INVIMA 2010M-0011297 se le exija la corrección del nombre del principio activo conforme a las demás presentaciones del mismo producto Privigen: “proteína humana (inmunoglobulina G (igg) >98%)”
- Invocando el derecho a la igualdad, todas las inmunoglobulinas al 10% (Octagam, Privigen, Kiovig.. etc) deben indicar su principio activo de la misma manera, solo indicando su demoninación común internacional y no con información diferenciadora como se observa en los numerales 1ª y 2ª que pueden influenciar la desición del prescriptor.

Lo anterior teniendo en cuneta los siguientes antecedentes:

1. Respecto a la forma en que figura el principio activo en los productos Octagam al 10%:

En el caso del producto Octagam 5g/50mL (10%) registro sanitario INVIMA 2012M-0013104, la descripción del principio activo aparece como: “proteína de los cuales un porcentaje igual o mayor al 95% es inmunoglobulina humana g (distribución de subclases de igg: igg1 aprox. 60% igg2 aprox 7% igg3 aprox 7% igg4 aprox 1%)

2. Respecto a la forma en que figura el principio activo en los productos Privigen al 10%:

En el caso del producto Privigen 2.5/25mL (10%) registro sanitario INVIMA 2010M-0011297, la descripción del principio activo aparece como: “(proteína plasmática humana con al menos 98% de inmunoglobulina g (igg). Distribución de las subclases de igg (valores promedio): igg1 67.8%, igg2 28.7%, igg3 2.3%, igg4 1.2% el contenido máximo de iga es de 0.625mg.)”

3. Respecto a la forma en que figura el principio activo en el producto Kiovig al 10%

En el caso de los productos Kiovig 1g/10mL, 2.5g/25mL, 5g/50mL, 10g/100mL, 20g/200mL y 30g/300mL (10%) registro sanitario INVIMA 2007M-0007337, la descripción del principio activo aparece como: “inmunoglobulina humana (al menos 98% es inmunoglobulina g)”

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

1. RTA: La denominación común es la inmunoglobulina humana normal y el interesado puede presentar sus productos como inmunoglobulinas señalando los subtipos y las concentraciones correspondientes a su producto.

2. RTA: La denominación común es la inmunoglobulina humana normal y el interesado puede presentar sus productos como inmunoglobulinas señalando los subtipos y las concentraciones correspondientes a su producto.

3. RTA: La denominación común es la inmunoglobulina humana normal y el interesado puede presentar sus productos como inmunoglobulinas señalando los subtipos y las concentraciones correspondientes a su producto. Cabe anotar que el prescriptor debe ser profesional médico y dentro de sus conocimientos está el entendimiento de los productos disponibles en el mercado y la importancia terapéutica de las concentraciones.

3.11. CONSULTAS

3.11.1 ENABLEX® 7.5 TABLETAS DE LIBERACION PROLONGADA

Expediente : 19955271
Radicado : 2015095497
Fecha : 2015/07/24

Interesado : Aspen Labs S.A. de C.V.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 7.5mg de Bromhidrato de Darifenacina -

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Está indicado para el tratamiento de la vejiga hiperactiva.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes, está contraindicado en pacientes con retención urinaria o gástrica o con glaucoma de ángulo estrecho no controlado, con hiperplasia prostática e insuficiencia cardíaca no controlada o descompensada.

El Grupo de Medicamento y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aclaración, acerca de cuál es la concentración correcta del principio activo Bromhidrato de Darifenacina en los productos que la contienen (tabletas de liberación prolongada).

Lo anterior teniendo en cuenta, que en la Norma Farmacológica de 2006, No. 8.1.5.0.N10, ATC G04BD10; se relaciona como Darifenacina Bromhidrato 7,5 mg y Darifenacina Bromhidrato 15 mg. Pero en la Norma Farmacológica actualizada-Junio 2015, No. 19.18.0.0.N.140, ATC G04BD10; se relaciona como Darifenacina Bromhidrato equivalente a Darifenacina 7,5 mg y 15 mg.

La aclaración se requiere para hacerla extensiva a los productos con radicado 2015095497 (expediente 19955271) y 2015095480 Expediente 19955272).

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que la composición correspondiente es Darifenacina Bromhidrato equivalente a Darifenacina 7,5 mg y Darifenacina Bromhidrato equivalente a Darifenacina 15 mg.

3.12. ACLARACIONES

3.12.1. OSTEOFORTIL

Expediente : 20100066

Radicado : 2015133096

Composición: Cada mL contiene 250 µg de Teriparatida (origen ADN recombinante)

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

COMPETO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 18 de 2016, numeral 3.1.3.7 en el sentido de indicar que la composición correcta es la que se muestra a continuación y no como aparece en el Acta mencionada:

Composición: Cada mL contiene 250 µg de Teriparatida (origen ADN recombinante)

**3.12.2. SEROQUEL® XR 50 mg
SEROQUEL® XR 150 mg
SEROQUEL® XR 200 mg
SEROQUEL® XR 300 mg
SEROQUEL® XR 400 mg**

Expediente : 19999459 / 20035929 / 19999460 / 19999461 / 19999458
Radicado : 2016035663
Fecha : 17/03/2016
Fecha C.R. : 22/08/2016
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora alcance al radicado 2016021704 con el fin de solicitar sean llamados a revisión de oficio todos los productos que contengan el mismo principio activo en línea con la iniciativa de unificación de textos y para asegurar que esta información de nuevas advertencias sean puestas en conocimiento de los pacientes y los médicos por parte de las compañías responsables.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa que el concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2016, numeral 3.4.8., aplica para todos los productos contengan principio activo Quetiapina.

3.12.3. TRAMADOL CLORHIDRATO 100 mg/2 mL

Expediente : 19964023
Radicado : 2015158767
Fecha : 7/11/2015
Interesado : Fresenius Kabi Colombia S.A.S.

Composición: Cada 2 mL contienen 100 mg de tramadol clorhidrato

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar que el concepto emitido en Acta 5 de 2016 numeral 3.14.21 corresponde al radicado 2015158767 y no como allí aparece adicionalmente se solicita conceptuar acerca del inserto versión 01 de Noviembre de 2015 allegado, teniendo en cuenta que en el Acta se recomiendan las contraindicaciones “Niños menores de 18 años, pacientes con trastornos renales, hepáticos o shock”, pero el inserto en el ítem Dosis y forma de administración incluye una dosificación dirigida a Adultos y niños mayores de 16 años, insuficiencia hepática e insuficiencia renal y severa.

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 en la presente Acta, numeral 3.16.2.

3.12.4. OKEY

Expediente : 19903578
 Radicado : 2015142714
 Fecha : 28/10/2015
 Interesado : Naturmedick S.A.S.

Composición: Extracto seco de Hypericum Perforatum equivalente a hipericina 0,9 mg 300 mg tableta recubierta.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Coadyuvante en la depresión leve o moderada.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, evitar la exposición solar por reacciones de fotosensibilidad, embarazo y lactancia y menores de 16 años. Igual que sucede con otros antidepresivos la iniciación de la acción antidepresiva es de instauración lenta. Se debe prevenir la posible fotosensibilidad en medidas que protejan la piel de la luz solar y de los rayos uv. Las reacciones fototóxicas se deben tratar sintomáticamente. Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas tipo angioedema, asma, urticaria y shock anafiláctico. Si usted va a tomar este medicamento y está tomando otro o piensa hacerlo, debe consultar a su médico.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, indicar en que norma farmacológica se encuentra incluido el producto de la referencia y conceptuar sobre las indicaciones, contraindicaciones, advertencias, interacciones, posología, condición de venta e inserto (14 oct 2015), ya que es necesario contar con dicha información para continuar con el proceso de evaluación de la solicitud de renovación del Registro Sanitario.

Las indicaciones, contraindicaciones, advertencias, interacciones, posología y condición de venta solicitadas por el interesado corresponden a:

Indicación: Coadyubante en la depresión leve a moderada.

Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad al medicamento. Okey está contraindicado en mujeres embarazadas, en lactancia y menores de 16 años. Igual que sucede con otros antidepresivos, la iniciación de la acción antidepresiva es de instauración lenta. Debido a posibles reacciones de sensibilidad a la luz, principalmente las personas de piel muy blanca, deben evitar la exposición a la luz del sol. Las reacciones fototóxicas se deben tratar sintomáticamente. Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas tipo angioedema, asma, urticaria y shock anafiláctico. Si usted va a tomar este medicamento y está tomando otro o piensa hacerlo, debe consultar a su médico.

Interacciones medicamentosas: Okey puede interactuar con algunos de los siguientes medicamentos; por lo tanto, si usted está tomando alguno de ellos debe consultar a su médico antes de iniciar el tratamiento con Okey:

- Medicamentos para el tratamiento del SIDA (Inhibidores de proteasa e inhibidores de la transcriptasa inversa): Saquinavir, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Efavirenz, Nevirapina.
- Medicamentos Inmunosupresores: Ciclosporina, Tacrolimus, Sirolimus.
- Medicamentos para el tratamiento del cáncer: Metotrexate, Vinblastina, Vincristina, etc.
- Anticoagulantes: Warfarina.
- Anticonceptivos orales (se recomienda el uso de un anticonceptivo de barrera adicional durante el tratamiento).
- Anticonvulsivantes (Antiepilépticos): Lamotrigina, Carbamazepina, Fenitoina, Fenobarbital.
- Antidepresivos: Amitriptilina, Citalopram, Escitalopram, Fluvoxamina, Fluoxetina, Sertralina, Paroxetina, Venlafaxina, Nefazodona y Trazodona.
- Digitalicos: Digoxina, Difitoxina.
- Antimigrañosos: Sumatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Zolmitriptan.
- Otros medicamentos: Teofilina, Litio, Tramadol, Bupiriona.

- Okey debe suspenderse desde 5 días antes de cualquier intervención quirúrgica.

Posología: Administrar una tableta recubierta 2 a 3 veces al día, durante un periodo de 4 a 6 semanas. Las tabletas recubiertas pueden tomarse con o sin alimentos. Los mejores beneficios se obtienen después de dos semanas de administración continua.

Condición de venta: Sin formula facultativa.

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.

3.13. INSERTOS

3.13.1. YONDELIS® 1 mg POLVO LIOFILIZADO PARA INYECCIÓN

Expediente : 19997476
 Radicado : 2015072731 / 2016034620 / 2015081524
 Fecha : 16/03/2016
 Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada vial contiene 1 mg de trabectedina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento alternativo para sarcomas de tejidos blandos, avanzado o metastático después del fallo de primera en línea con progresión o recaída con antraciclinas e ifosfamida. Combinado con doxorubicina liposómica pegilada (pld) está indicado para el tratamiento de pacientes con recaída de cáncer de ovario sensible a platino.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al producto. Embarazo, lactancia y niños menores de 18 años.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, alcance al radicado No. 2015072731 en el sentido de allegar el inserto versión de Febrero 26 de 2015 y la información para prescribir versión de Febrero 26 de 2015, para su aprobación.

Adicionalmente solicita la aprobación de la modiciación de le las contraindicaciones.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al producto. Embarazo, lactancia y niños menores de 18 años.
Yondelis no debe administrarse a pacientes con infección activa severa o no controlada.

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:

- Inserto versión de Febrero 26 de 2015
- Información para prescribir versión de Febrero 26 de 2015
- Nuevas contraindicaciones

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al producto. Embarazo, lactancia y niños menores de 18 años.
Yondelis no debe administrarse a pacientes con infección activa severa o no controlada.

3.14. INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

3.14.1 CARDURAN XL 4 mg

Expediente : 19997623
Radicado : 2016105532
Fecha : 03/08/2016
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 4mg de doxazosina.

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión. Hiperplasia prostática benigna

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las quinazolininas, niños menores de doce años, embarazo, lactancia, disfunción hepática.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la información para prescribir CDS versión 9.0 de Mayo 06 de 2016, para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe incluir en advertencias y precauciones: debe descartar antes del uso del medicamento carcinoma de próstata.

3.16. UNIFICACIONES

3.16.1. FLUBENDAZOL

Radicado : 16081277
 Fecha : 01/08/2016
 Interesado : Procaps S.A.

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Flubendazol en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas: Tabletas y suspensión.

Composición: Cada tableta contiene flubendazol 300 mg, o 500 mg Suspensión al 2 % (2 gr en 100 ml= 100 mg en 5 ml)

Forma farmacéutica: Tabletas o suspensión.

Indicaciones: Antihelmíntico

Contraindicaciones: Está contraindicado en caso de hipersensibilidad conocida a cualquiera de sus componentes o al flubendazol. Embarazo y Lactancia. Niños menores de 2 años de edad

Advertencias y Precauciones: El uso en niños menores de 1 año está restringido pues no está bien documentada su seguridad y eficacia. Se debe dar solamente a niños tan pequeños, si la infección por parásitos está interfiriendo significativamente con el balance nutricional del menor y dificultando su crecimiento. En el caso de las tabletas el contenido de lactosa, debe ser tenido en cuenta y no ser usada para pacientes con enfermedades hereditarias que cursan con intolerancia a la galactosa, la deficiencia de Lapp o la malabsorción glucosa galactosa.

La suspensión contiene parabenos que pueden causar reacciones alérgicas posiblemente tardías.

Embarazo y lactancia. El flubendazol ha mostrado actividad embriotóxica y teratogénica en un estudio en ratas. Estos hallazgos no han sido reportados en estudios de teratogenicidad en conejos ratones y otros estudios en ratas. La Experiencia en humanos no ha mostrado un aumento en el riesgo de las

malformaciones, sin embargo es mejor evitar el uso del producto en mujeres embarazadas o en aquellas que estén propensas a quedar embarazadas. No se sabe si el flubendazol se excreta en la leche humana, se recomienda precaución cuando se administra a mujeres lactando.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis para niños:

Oxiuriasis: 300 mg una dosis al día y repetir a los 15 días.

Ascaridiasis, Trichuriasis y otras helmintiasis: 300 mg dos veces al día por tres días seguidos.

Adultos: Oxiuriasis 500 mg dosis única y repetir a los 15 días.

Otras parasitosis: 300-500 mg cada día por tres días seguidos.

Vía de Administración: Oral

Interacciones: Ninguna conocida

Efectos Adversos:

Con frecuencia rara se ha reportado dolor abdominal pasajero, y diarrea en casos de infestación severa y expulsión masiva de parásitos. También han sido observados con frecuencia rara exantema urticaria, rash cutáneo y angioedema como reacciones de hipersensibilidad.

Condición de Venta: Con formula Médica

3.16.2. TRAMADOL CLORHIDRATO

Radicado : 2015158767

Fecha : 19964023

Interesado : Fresenius Kabi Colombia S.A.S.

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo tramadol clorhidrato en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Concentración: 50 mg /ml - 100mg /2ml

Indicaciones:

Tratamiento del dolor de intensidad moderada a severa.

Contraindicaciones:

Tramadol está contraindicado en:

- ☐ Pacientes que hayan mostrado previamente hipersensibilidad al producto o cualquiera de sus excipientes.
 - ☐ Pacientes con insuficiencia respiratoria grave.
 - ☐ Pacientes con epilepsia no controlada o inadecuadamente controlada con el tratamiento.
 - ☐ Pacientes con insuficiencia renal grave (Depuración de creatinina < 10 ml/min).
 - ☐ Pacientes con insuficiencia hepática grave.
 - ☐ Pacientes afectados por intoxicación aguda con hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides, psicofármacos o alcohol.
 - ☐ Pacientes que estén recibiendo inhibidores de la monoamino-oxidasa o antes de las dos semanas de su supresión.
 - ☐ Pacientes con sensibilidad conocida a los opioides.
 - ☐ Para el uso como tratamiento de retiro narcótico.
- Evítese ejecutar actividades que requieren ánimo vigilante.**

Advertencias y Precauciones:

Tramadol solo puede ser administrado con precaución especial en pacientes con dependencia a opioides que presenten traumatismo craneoencefálico, shock, nivel de consciencia disminuido de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria, o con presión intracraneal elevada.

En pacientes especialmente sensibles a opioides, el medicamento sólo debe administrarse con precaución.

Debe administrarse con la mayor precaución en pacientes con depresión respiratoria, o si se está administrando concomitantemente con algún medicamento depresor del SNC, o si se superan de forma significativa las dosis recomendadas ya que no se puede descartar la posibilidad de que ocurra una depresión respiratoria en estas situaciones.

Se han presentado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosis recomendados. Este riesgo puede aumentar si se supera el límite superior de la dosis máxima diaria recomendada de hidrocloreuro de tramadol (400 mg). Adicionalmente, el tramadol puede incrementar el riesgo de que el paciente presente crisis epilépticas si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo. Los pacientes epilépticos o susceptibles de presentar crisis epilépticas, sólo deberán ser tratados con tramadol si las circunstancias lo requieren.

Tramadol tiene un potencial de dependencia bajo. Un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia así como dependencia psíquica y física. En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, tramadol sólo

debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico.

Tramadol no es un sustituto apropiado en los pacientes con dependencia a opioides porque aunque es un agonista opioide, tramadol no suprime los síntomas del síndrome de abstinencia a la morfina.

Cabe mencionar, que para las cápsulas, tabletas y gotas orales que contienen como principio activo Clorhidrato de Tramadol, la seguridad y eficacia no se ha demostrado en pacientes menores de 18 años.

Tramadol debe ser usado con precaución en pacientes con porfiria aguda debido a que en las pruebas in vitro ha mostrado un riesgo de acumulación de porfirina hepática, lo que podría desencadenar una crisis porfírica.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Los analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (p.ej. conducir un coche o utilizar máquinas), especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de la dosis, tras un cambio de formulación y/o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman el medicamento, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada. Esto es aún más probable con la administración conjunta de alcohol y otros psicótopos.

Dosificación y Grupo Etario:

La solución inyectable de tramadol se administrará por vía parenteral: intramuscular, subcutánea, intravenosa o por infusión.

Debe inyectarse por vía intravenosa (2-3 minutos), o bien puede administrarse por perfusión o mediante un dispositivo de analgesia controlado por el paciente, bajo vigilancia médica, en una sala de reanimación convenientemente equipada.

Al igual que con todos los medicamentos analgésicos, la dosis en adultos y niños mayores de 12 años debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad individual de cada paciente. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja para la analgesia.

Adultos y niños mayores de 12 años:

En dolores severos normalmente la dosis inicial es de 100 mg. Durante la primera hora después de esta dosis pueden administrarse dosis complementarias de 50 mg cada 10-20 minutos, sin sobrepasar una dosis total de 250 mg (contando la dosis inicial). Posteriormente administrar 50 ó 100 mg cada 6-8 horas sin sobrepasar una dosis diaria total de 400 mg.

En dolores moderados administrar 50 ó 100 mg durante la primera hora.

Tramadol no debe ser administrado durante más tiempo que el estrictamente necesario. Si debido a la naturaleza y a la gravedad de la afección es aconsejable un tratamiento prolongado con Tramadol, deberá llevarse a cabo un control cuidadoso y en breves intervalos (con pausas en el tratamiento si es necesario) para establecer si es necesario proseguir con el tratamiento y durante cuánto tiempo.

Niños:

Los estudios actualmente disponibles avalan que la solución inyectable de tramadol puede utilizarse en niños a una dosis unitaria de 1-1,5 mg/kg de peso.

Insuficiencia renal/diálisis e insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática la eliminación de tramadol es lenta. En estos pacientes la prolongación de los intervalos de dosificación se debe considerar cuidadosamente, según las necesidades del paciente.

Pacientes de edad avanzada:

En general, no es necesario adaptar la dosis en pacientes de edad avanzada (hasta 75 años) sin insuficiencia renal o hepática sintomática. En pacientes de edad más avanzada (mayores de 75 años) puede producirse una prolongación de la eliminación. Por lo tanto, si es necesario, deben alargarse los intervalos de dosificación según las necesidades individuales del paciente.

Vía de Administración: Parenteral

Interacciones:

Puede potenciar los efectos depresores del sistema nervioso central de medicamentos anestésicos y de acción central (incluido el alcohol) cuando se administran concomitantemente.

La administración de Tramadol junto con carbamazepina da como resultado un notable descenso de la concentración sérica de tramadol que puede reducir la eficacia analgésica y acortar la duración de acción.

La administración simultánea de cimetidina prolonga la eliminación del tramadol, lo cual puede llevar excepcionalmente a la aparición del síndrome serotoninérgico.

Se debe evitar el uso de Tramadol en pacientes que están bajo tratamiento con inhibidores del citocromo P-450, tales como ritonavir, quinidina, paroxetina, fluoxetina, sertralina e isoniácida, ya que pueden aumentar las concentraciones séricas de tramadol y llevar a un aumento de la toxicidad del mismo. Se recomienda no utilizar tramadol concomitantemente con estos fármacos ya que la asociación puede provocar síndrome serotoninérgico.

En pacientes que reciben neurolépticos u otros medicamentos que se conoce que inducen convulsiones, existe un aumento de la incidencia de las convulsiones epilépticas. La administración simultánea con agonistas-antagonistas opiáceos (buprenorfina, nalbufina, pentazocina) puede reducir el efecto analgésico mediante un bloqueo competitivo de los receptores.

Tramadol puede provocar convulsiones e incrementar el potencial de originar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina, antidepresivos tricíclicos, anti-psicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral de convulsión (tales como bupropion, mirtazapina, tetrahidrocannabinol).

El uso concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos tales como, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN), inhibidores de la MAO (ver sección 4.3), antidepresivos tricíclicos y mirtazapina puede causar toxicidad por serotonina. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden ser por ejemplo:

- ☐ Clonus espontáneo
- ☐ Clonus ocular inducible con agitación o diaforesis
- ☐ Temblor e hiperreflexia
- ☐ Hipertonía y temperatura corporal por encima de 38°C y clonus ocular inducible.
- ☐ Confusión, ataxia y diarrea.

La retirada de los medicamentos serotoninérgicos produce una rápida mejoría. El tratamiento depende de la naturaleza y gravedad de los síntomas.

Debe tenerse precaución durante el tratamiento concomitante de tramadol y derivados cumarínicos ya que se han comunicado casos de aumento del INR (International Normalized Ratio) y equimosis

Efectos Adversos:

Las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas y por frecuencia se presentan a continuación. Se califica como muy frecuentes a las que se presentan con una frecuencia mayor del 10%; frecuentes a las que se observan entre 1-10% de los casos, poco frecuentes a las que se observan entre 0,1-1% de los casos; raras a las que se presentan con una frecuencia entre 0,01-0,1% de los casos y muy raras a las que se presentan con una frecuencia menor del 0,01% y frecuencia no conocida cuando no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

- ☐ Metabólicas.

Muy raras: incrementos de enzimas hepáticos.

Frecuencia no conocida: hipoglucemia.

- ☐ Psiquiátricas.

Muy raras: cambios en el humor, cambios en la actividad, trastornos cognitivos, trastornos en la percepción.

- ☐ Neurológicas.

Muy frecuentes: vértigo.

Frecuentes: cefalea, mareos.

Muy raras: debilidad motora, convulsiones, visión borrosa.

☐ **Cardiovasculares.**

Poco frecuentes: taquicardia, hipotensión postural, colapso cardiovascular.

Muy raras: hipertensión arterial, bradicardia.

☐ **Respiratorias.**

Muy raras: depresión respiratoria.

☐ **Digestivas.**

Muy frecuentes: náuseas. **Frecuentes:** vómitos, estreñimiento, sequedad de boca.

Raras: distensión abdominal, sensación de opresión intragástrica.

Muy raras: cambios en el apetito.

☐ **Dermatológicas.**

Frecuentes: aumento de la sudoración.

Poco frecuentes: rash, prurito, urticaria.

☐ **Urogenitales.**

Muy raras: trastornos en la micción.

☐ **Alérgicas.**

Muy raras: reacciones alérgicas, anafilaxia.

Puede originarse dependencia. Pueden presentarse los siguientes síntomas, propios del síndrome de abstinencia, similares a los que aparecen con la privación de opiáceos: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperquinesia, temblor y síntomas gastrointestinales.

Condición de Venta: Con formula facultativa

3.16.3. OTILONIO BROMURO

Radicado : 2015061686

Fecha : 21/07/2016

Interesado : Claripack S.A.

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo otilonio bromuro en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas: tabletas o comprimidos de 40 mg

Composición: Otilonio bromuro 40 mg

Forma farmacéutica: Tabletas o comprimidos

Indicaciones: Antiespasmódico del tracto gastrointestinal

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, hipertrofia prostática, glaucoma, ileoparalítico o estenosis pilórica. Adminístrese con precaución a pacientes con taquicardia.

Advertencias y precauciones:

Este medicamento debe administrarse con precaución en pacientes polimedificados y/o de edad avanzada, pacientes con glaucoma, hipertrofia de próstata, estenosis pilórica, insuficiencia hepática o renal, taquicardia, insuficiencia cardíaca, hipertiroidismo, colitis ulcerosa y reflujo esofágico.

Población pediátrica

No debe administrarse a niños y adolescentes.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No se dispone de información relativa al efecto de este medicamento sobre la fertilidad.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de bromuro de otilonio en mujeres embarazadas. No se recomienda utilizar este medicamento durante el embarazo.

Lactancia Se desconoce si el bromuro de otilonio o sus metabolitos se excretan en leche materna. No se recomienda el uso de este medicamento durante la lactancia.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología

La dosis recomendada es de 40 mg de bromuro de otilonio (1 comprimido) dos o tres veces al día.

Población pediátrica Otilonio bromuro no ha sido estudiado en niños ni adolescentes. Por lo tanto, la seguridad y eficacia no han sido establecidas y el producto no debe emplearse en niños ni adolescentes.

Forma de administración

Vía oral. Los comprimidos deben tomarse 20 minutos antes de las comidas con medio vaso de agua. La duración máxima del tratamiento es de 4 semanas.

Vía de Administración: Oral

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones

Efectos Adversos:

Las reacciones adversas se presentan clasificadas por órganos y sistemas, en orden descendente de frecuencias:

(Muy frecuentes ($=1/10$); frecuentes ($=1/100$, $<1/10$); poco frecuentes ($=1/1.000$, $<1/100$); raras ($=1/10.000$, $<1/1.000$); muy raras ($<1/10.000$), frecuencia no conocida.):

Los efectos adversos que a continuación se describen para Otilonio 40 mg, se han clasificado como de "Frecuencia no conocida"(al no poder estimarse la

frecuencia a partir de los datos disponibles). Trastornos del sistema nervioso
Frecuencia no conocida: Cefaleas.

Trastornos gastrointestinales Frecuencia no conocida: Náuseas, vómitos, dolor epigástrico. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Frecuencia no conocida: Urticaria

Trastornos del oído y del laberinto Frecuencia no conocida: Vértigos

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuencia no conocida: Fatiga

Condición de Venta: Con fórmula médica.

3.16.4. DINITRATO DE ISOSORBIDA

Radicado : 2015106789

Expediente : 37246

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo dinitrato de isosorbida en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

- Tableta sublingual de 5 mg
- Tableta de 10 mg

Forma farmacéutica: Tableta sublingual

Tableta

Indicaciones:

Profilaxis y tratamiento de la angina de pecho.

Coadyuvante en el manejo de la insuficiencia ventricular izquierda, sola o como parte del síndrome de insuficiencia cardíaca congestiva.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Hipersensibilidad a los nitratos orgánicos en general.
- Hipotensión grave ($PAS \leq 90$ mmHg).

- Colapso cardiocirculatorio, shock.
- Infarto agudo de miocardio con baja presión de llenado ventricular.
- Anemia grave.
- Shock cardiogénico hasta que la presión telediastólica esté mantenida con las medidas apropiadas.
- Hipovolemia grave.
- Traumatismo craneal o hemorragia cerebral.
- Está contraindicado el uso concomitante con los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), como el sildenafil, tadalafil, vardenafil, avanafil, ya que pueden potenciar el efecto vasodilatador de Dinitrato de Isosorbida provocando una hipotensión grave.
- Uso concomitante con riociguat.

Advertencias y Precauciones:

El dinitrato de isosorbida debe administrarse con especial precaución y bajo estricta supervisión médica en el caso de pacientes con:

- Miocardiopatía hipertrófica obstructiva.
- Pericarditis constrictiva.
- Taponamiento cardíaco.
- Estenosis mitral o aórtica.
- Alteraciones ortostáticas de la regulación circulatoria.
- Elevada presión intracraneal.

Si aparece hipotensión, sobre todo ortostática, mareos o sensación de debilidad, deben reducirse las dosis. La hipotensión inducida por los nitratos puede verse acompañada por una bradicardia paradójica o una intensificación de la angina de pecho.

Es conveniente que la administración de este medicamento se realice con el paciente sentado, especialmente al principio del tratamiento, sobre todo cuando se emplean dosis elevadas o en caso de pacientes de edad avanzada.

Para evitar una posible reacción de retirada de nitratos, la supresión del tratamiento no debe hacerse bruscamente, sino que debe disminuirse progresivamente la dosis y alargarse los intervalos de administración.

Se ha observado a dosis constantes y/o elevadas de dinitrato de isosorbida, la aparición de tolerancia o tolerancia cruzada con otros nitratos. La aparición de tolerancia puede evitarse manteniendo la dosis lo más baja posible y con terapia intermitente, permitiendo un intervalo adecuado libre de nitratos para recuperar la sensibilidad.

Los pacientes sometidos a tratamiento de mantenimiento con Dinitrato de Isosorbida deben ser informados de que no deben utilizar inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafil, tadalafilo, vardenafilo, avanafil), debido a que podría verse incrementado el riesgo de sufrir un ataque de angina o hipotensión grave.

La droga debe utilizarse con precaución en pacientes que puedan presentar una depleción del volumen sanguíneo producida por la administración de diuréticos o bien en pacientes con una presión arterial sistólica baja (por ejemplo, por debajo de los 90 mmHg).

En pacientes con insuficiencia cardíaca, aguda o crónica, la presión capilar pulmonar no deberá descender por debajo de los 15 mmHg. Tampoco deberá descender la presión sistólica por debajo de los niveles fisiológicos en los pacientes normales o hipertensos. Deberán mantenerse los niveles de la presión sistólica en pacientes con una hipotensión preexistente que oscile entre los 90 y los 100 mmHg

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Embarazo

Categoría B1. Los estudios llevados a cabo en animales no mostraron evidencias de efectos dañinos directos o indirectos del dinitrato de isosorbida sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto y desarrollo postnatal. No se dispone, sin embargo, de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Puesto que la experiencia en animales no siempre puede predecir la respuesta en humanos, por razones de seguridad, sólo se utilizará durante el embarazo si es absolutamente necesario, especialmente en los tres primeros meses, y siempre bajo estricta supervisión médica.

Lactancia

Hay información limitada sobre la secreción de la sustancia activa en la leche humana o animal. No se puede excluir el riesgo para los lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dinitrato de Isosorbida puede producir mareos y disminución de los reflejos, especialmente al inicio del tratamiento. Por lo tanto, se recomienda precaución en caso de conducir o manejar máquinas peligrosas. Este efecto puede acentuarse con la ingestión concomitante de alcohol.

Dosificación y Grupo Etario:

La respuesta individual de cada paciente requiere ajustar la dosis a sus particulares necesidades, la gravedad del cuadro a tratar, la respuesta clínica y el monitoreo hemodinámico. Por ello, en algunos casos puede ser recomendable efectuar una titulación inicial de la dosis hasta alcanzar la dosis normal recomendada.

Adultos

Tabletas: Debe ser administrada la menor dosis posible para obtener el efecto clínico deseado. Se deben administrar con estómago vacío, ingerida entera, sin masticar, con una cantidad suficiente de líquido. Con el fin de minimizar la

tolerancia es recomendable un intervalo libre de fármaco de al menos 14 horas. El intervalo óptimo puede variar con cada paciente y cada régimen de dosificación.

Profilaxis de angina de pecho: La dosis de inicio es de 5 a 20 mg dos a tres veces por día. Para la terapia de mantenimiento, se recomiendan 5 a 40 mg dos a tres veces por día. Algunos pacientes pueden requerir dosis mayores.

Tratamiento de insuficiencia ventricular izquierda crónica: dosis de mantenimiento, 20 a 40 mg cuatro veces al día o según sea necesario.

Tabletas sublinguales:

Profilaxis de angina de pecho: Si un paciente va a desarrollar una actividad que pudiera ocasionarle angina de pecho deberá tomar un comprimido sublingual de Dinitrato de Isosorbida (2.5 a 5 mg) 15 minutos antes de comenzar su actividad.

Tratamiento de angina de pecho: Las tabletas sublinguales pueden ser utilizadas para tratar los episodios anginosos agudos pero su uso está recomendado sólo en aquellos pacientes que no han respondido a la nitroglicerina sublingual. Se aconseja en estos casos masticar y depositar a continuación debajo de la lengua 2.5 a 5 mg de Dinitrato de Isosorbida. Esta dosis podrá repetirse en caso de que los síntomas no se controlen adecuadamente o aparezca una nueva crisis de angina.

Tratamiento de insuficiencia ventricular izquierda aguda: Se recomienda tableta sublingual de 5 a 10 mg sublinguales cada 2 a 3 horas o según sea necesario.

Tratamiento de insuficiencia ventricular izquierda crónica: Se recomienda en el manejo inicial para estabilizar los síntomas del paciente o determinar la magnitud de la respuesta hemodinámica en dosis de 5 a 10 mg cada dos horas o según sea necesario.

En cualquier caso, la dosis máxima diaria de dinitrato de isosorbida no debe superar los 240 mg.

Población de edad avanzada

Los estudios clínicos con Dinitrato de Isosorbida no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si estos pacientes

respondían en forma diferente que pacientes más jóvenes. Otras comunicaciones clínicas no han identificado diferencias de respuesta entre pacientes más jóvenes que en pacientes más ancianos.

En general, la selección de la dosis para ancianos deberá hacerse con precaución, usualmente comenzando con la dosis más baja, dada la alta frecuencia de disminución de la función hepática, renal y cardíaca y de otras posibles enfermedades o medicaciones concomitantes.

Población pediátrica

El dinitrato de isosorbida no está recomendado para su empleo en niños y adolescentes debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Pacientes con insuficiencia hepática

Dinitrato de isosorbida es, parcialmente, metabolizado por el hígado y por lo tanto, pacientes con insuficiencia hepática pueden requerir reducción de la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en caso de falla renal.

El tratamiento con dinitrato de isosorbida debe instaurarse de forma gradual, sobre todo en pacientes que reciben diuréticos u otros antihipertensivos, o en sujetos con una presión arterial sistólica inferior a 90 mmHg.

Vía de Administración:

Vía oral y sublingual.

Interacciones:

- Los nitratos pueden causar hipotensión como resultado de la vasodilatación periférica. El alcohol puede intensificar este efecto, y además, puede acentuar la disminución de la capacidad de reacción. Los pacientes a quienes se les prescriba Dinitrato de isosorbida deben ser advertidos al respecto.
- Los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa como el sildenafil, tadalafil, vardenafil, avanafil, han demostrado potenciar los efectos hipotensores cuando se administran con fármacos dadores de óxido nítrico (como el

nitrito de amilo) o con nitratos, de acuerdo con sus conocidos efectos sobre la vía óxido nítrico/guanosinamonofosfato cíclico (GMPc). Los pacientes en tratamiento con este preparado no deben recibir simultáneamente inhibidores de la 5-fosfodiesterasa.

- El efecto vasodilatador del dinitrato de isosorbida puede intensificarse por la administración concomitante de otros fármacos o sustancias que posean un mecanismo de acción antihipertensivo o presenten hipotensión como parte de su perfil de reacciones adversas (por ejemplo: otros fármacos vasodilatadores, antihipertensivos, betabloqueadores, antagonistas del calcio, diuréticos, inhibidores de la ECA, bloqueadores beta adrenérgicos, fenotiacinas, fármacos neurolépticos, antidepresivos tricíclicos).
- El dinitrato de isosorbida puede aumentar el efecto hipertensor de la dihidroergotamina (por ejemplo, incrementando la presión arterial sistólica en bipedestación), debido al aumento de la biodisponibilidad oral de ésta.
- Los nitratos pueden dar falsos negativos en la determinación del colesterol sérico por el método de Zlatkis-Zak.

Efectos Adversos:

La mayoría de las reacciones adversas del dinitrato de isosorbida son consecuencia de sus efectos farmacodinámicos y dependiente de la dosis.

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

Trastornos cardiacos

Poco frecuentes: aumento de los síntomas de angina de pecho

Raras: taquicardia.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: cefalea, ligera sensación de inestabilidad al levantarse, vértigo, somnolencia

Raras: mareos.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas, vómitos

Muy raras: acidez gástrica.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: reacciones alérgicas cutáneas (rash, prurito, eritema), dermatitis de contacto

Frecuencia no conocida: dermatitis exfoliativa

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: colapso circulatorio (a veces acompañado de bradiarritmia y síncope)

Raras: hipotensión postural, rubor.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: astenia.

Como otros nitratos, con frecuencia Dinitrato de Isosorbida provoca dolores de cabeza dosis-dependientes debido a la vasodilatación cerebral. Éstos desaparecen después de unos días a pesar del tratamiento de mantenimiento. Si el dolor de cabeza persiste durante el tratamiento de mantenimiento, se debe tratar con analgésicos suaves. Los dolores de cabeza sin respuesta son una indicación para reducir la dosis o interrumpir el tratamiento.

Se han comunicado casos de hipotensión grave con el empleo de nitratos, con náuseas, vómitos, inquietud, palidez y sudoración excesiva.

Es extremadamente raro que los nitratos orgánicos a las dosis habituales causen metahemoglobinemia en pacientes aparentemente normales.

Durante el tratamiento con estos medicamentos puede aparecer hipoxemia temporal como consecuencia de la relativa redistribución del flujo sanguíneo en las áreas alveolares hipoventiladas. Especialmente en los pacientes con enfermedad coronaria, este hecho puede conducir a una hipoxia miocárdica.

Condición de Venta: Con formula facultativa.

3.16.5. TIOTEPa

Radicado : 16082194
Fecha : 01/08/2016
Interesado : Edgar Unibio Ávila HB HUMAN BIOSCIENCES S.A.S.

CONCEPTO: La presente Unificación aplica para todos los productos con el principio activo Tiotepa en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

Polvo 15 mg para diluir a solución para perfusión.

Polvo 100 mg para diluir a solución para perfusión.

Composición: Cada vial de polvo contiene 15 mg o 100 mg dependiendo de la presentación y se realizara dilución con 1.5 o 10 cc de diluyente para quedar ambos en una concentración post-dilución de 10 mg / ml.

Forma farmacéutica: Polvo para dilución.

Indicaciones:

Carcinoma de mama, pacientes con Hodgkin refractario, carcinoma de vejiga, preparación para trasplante de médula ósea en pacientes con pobre de respuesta a esquemas anteriores.

Contraindicaciones:

Daño hepático, renal o de la médula ósea (puede usarse dosis más bajas y monitoreo frecuente si se necesita balance riesgo/beneficio). En pacientes con compromiso renal. El beneficio de la terapia debe ser sopesado contra el riesgo. El producto puede ser usado en estos pacientes a bajas dosis con acompañamiento de pruebas de función renal. Está probablemente contraindicado en pacientes con compromiso hepático. El beneficio de la terapia debe ser sopesado contra el riesgo. El producto puede ser usado en estos pacientes a bajas dosis con acompañamiento de pruebas de la función hepática. Hipersensibilidad a Thiotepa. Embarazo y Lactancia.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

El tratamiento con tiotepa a la dosis y con la pauta terapéutica recomendadas ocasiona una profunda mielodepresión en todos los pacientes. Pueden presentar granulocitopenia grave, trombocitopenia, anemia o cualquier combinación de las mismas, incluso con la administración intravesical estos efectos pueden llegar a ocasionar la muerte. Durante el tratamiento y hasta la recuperación del paciente, se tienen que realizar recuentos semanales de células blancas y plaquetas durante el tratamiento y a menos hasta tres semanas después de haber suspendido el tratamiento.

Tiotepa puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Tiotepa administrado por la ruta intraperitoneal fue teratogénico en ratones a dosis de más de 1 mg / kg (3.2 mg por m²) 8 veces menos que la dosis recomendada para terapia en humanos (0.8 mg / kg 27 mg / m²) con base en la superficie corporal. Tiotepa dado por la ruta intraperitoneal fue teratogénico en ratas a dosis mayores o iguales a 3 mg / kg (21mg / m²) aproximadamente igual a la dosis terapéutica recomendada en humanos con base en la superficie corporal. Tiotepa fue letal para fetos de conejos con una dosis de 3 mg / kg (41mg / m²), aproximadamente 2 veces el máximo recomendado para humanos con base en la superficie corporal. Se debe usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento si cualquiera de las partes de la pareja tiene posibilidad de concebir. No hay estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas. Si tiotepa es dado durante el embarazo o si ocurre un embarazo durante el tratamiento con tiotepa la paciente y su pareja deben ser informados del posible riesgo para el feto.

Tiotepa es un agente alquilante polifuncional capaz producir alteraciones del ADN, por tanto es una sustancia mutagénica. Se ha demostrado que causa aberraciones cromosomales, las que aumentan con la edad del individuo tratado.

Como muchos agentes alquilantes se ha reportado que Tiotepa es un carcinogénico cuando se administra en animales de laboratorio. En pacientes tratados con tiotepa se han reportado casos de síndromes mielodisplásicos y leucemia aguda no linfocítica.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal. Dado que la tiotepa y sus metabolitos se excretan muy poco en la orina, no se recomienda modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No obstante, se aconseja precaución.

Insuficiencia hepática

La tiotepa no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Como la tiotepa se metaboliza principalmente en el hígado, se aconseja administrarla con precaución a pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática, sobre todo si es grave. No se recomienda modificar la dosis en los pacientes con alteraciones transitorias de los parámetros hepáticos.

Pacientes de edad avanzada

La administración de tiotepa no se ha estudiado específicamente en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, en los ensayos clínicos realizados, una proporción de pacientes mayores de 65 años recibió la misma dosis acumulada que los demás pacientes. No se consideró necesario ningún ajuste de la dosis.

Dosificación y Grupo Etario: Posología y forma de administración

Tiotepa es un producto para uso intravenoso. Las rutas de administración parenteral son más confiables desde que la absorción de tiotepa por vía gastrointestinal es variable. Las dosis intravenosas pueden ser dadas directamente y sin necesidad de un goteo lento o grandes volúmenes de diluyente. Una lenta respuesta a Tiotepa puede ser engañosa y puede ocasionar una frecuencia indeseada de aplicación con los consecuentes signos de toxicidad. Después de que el máximo beneficio con la terapia es logrado, es necesario continuar la terapia de mantenimiento(intervalos de 1 a 4 semanas) En orden de continuar con el efecto optimo las dosis de mantenimiento no deben ser más frecuentes que cada semana para preservar la relación dosis y conteos sanguíneos.

La inyección no debe hacerse más de 24 horas posterior a la dilución con agua. Si se hacen diluciones o mezclas posteriores deben ser usadas inmediatamente y cualquier porción remanente debe ser desechada apropiadamente.

Dosis inicial y de mantenimiento.

Inicialmente se administra la dosis más alta en el rango. La dosis de mantenimiento se debe ajustar semanalmente sobre la bases de los conteos pre tratamiento de células sanguíneas y los que ocurren después.

Administración intravenosa: Tiotepa debe ser administrado por vía intravenosa en una infusión rápida en dosis de 0.3 -0.4 mg / kg. Las dosis deben ser dadas a intervalos de 1 a 4 semanas.

También se puede administrar en infusión continua en 2 a 4 horas por catéter central. Rango de dosis desde 3,38 a 14 mg/kg/día, con dosis total acumulada entre 5 y 42 mg/kg.

Preparación de la solución La inyección de tiotepa se debe reconstituir en 1.5 ml de agua estéril para inyección resultando una preparación con 10 mg por ml .La solución puede ser diluida posteriormente con agua para inyección, solución salina o glucosa al 5 % para darle una concentración de 0.5- 5 mg / ml.

*Tiotepa reconstituido con 1.5 ml de agua estéril para inyección (10mg / ml) se debe guardar en refrigeración por un periodo de 8 a 24 horas que no supere las 24 horas.

* Si se hacen diluciones posteriores, solución salina o glucosa 5% se deben usar inmediatamente y desechar cualquier sobrante.

Las soluciones reconstituidas pueden ser claras o ligeramente turbias pero las soluciones que son muy turbias o con precipitados no se deben usar.

Las soluciones parenterales deben ser inspeccionadas visualmente para observar partículas o decoloración de las mismas antes de la administración, cuando la solución y su contenedor lo permitan. Los procedimientos de manipulación adecuada y desecho de los medicamentos anticancerosos se deben tener en cuenta. Se han publicado múltiples guías al respecto .No hay un acuerdo generalizado que todos los procedimientos recomendados en las guías son necesarios o apropiados.

Vía de Administración: Intravenosa

Interacciones:

No es aconsejable combinar simultáneamente o secuencialmente agentes quimioterapicos para el cáncer y una modalidad terapéutica que tenga el mismo mecanismo de acción. Siendo así tiotepa combinado con otros agentes alquilantes como la mostaza nitrogenada, o ciclofosfamida o tiotepa combinado con radiación puede server para para intensificar la toxicidad en vez de mejorar la respuesta terapéutica. Si estos agentes deben seguir uno al otro, es importante que se recuperen del primero lo cual se monitoriza con el conteo de células blancas, antes de que se instaure la terapia con el segundo. Otras medicaciones que causen depresión medular deben ser evitadas.

Efectos Adversos:

Reacciones adversas

En adición a los efectos en los formadores de células sanguíneas, Tiotepa puede causar otras reacciones adversas:

Generales: Fatiga, debilidad, reacción febril o producción de supuración de una lesión subcutánea como resultado de ruptura en el tejido de un tumor.

Reacciones de hipersensibilidad: Reacciones alérgicas, erupción, urticaria, edema laríngeo, asma, choque anafiláctico, sibilancias.

Reacciones locales: Dermatitis de contacto, dolor en el sitio de inyección.

Gastrointestinal: Nausea, vómito, dolor abdominal, anorexia.

Renal: Disuria, retención urinaria, Se han tenido reportes raros de cistitis química o cistitis hemorrágica posterior a la administración intravesical de tiotepa , no cuando se administra parenteral.

Respiratorias: Se han reportado apneas prolongadas cuando se administra succinil colina previa a cirugía, seguido de una combinación de tiotepa y otro agente anticanceroso. Se hace la hipótesis que fue causada por un decremento de la actividad de la pseudocolinesterasa producida por los medicamentos anticancerosos.

Neurológicos: Mareo, dolor de cabeza, visión borrosa.

Piel: Dermatitis, Alopecia, despigmentación de la piel posterior a uso tópico.

Órganos de los sentidos: Conjuntivitis.

Reproductivo: Amenorrea, interferencia con espermatogénesis.

Condición de Venta: Con Fórmula médica

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 3.16., 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 surtirse al interior de dicha Dependencia.

Siendo las 13:00 del día 14 de Octubre 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

