



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 23

SESIÓN ORDINARIA – PRESENCIAL

23 DE MAYO DE 2012

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
- 3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

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

Secretaria Ejecutiva:
Dra. Nelly Herrera Parra

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





2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

No aplica

3. TEMAS A TRATAR

3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.3.1. MICROFEMIN

Expediente : 19907975
Radicado : 12002927
Fecha : 2012/01/18
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 150 microgramos de levonorgestrel y 30 microgramos de etinilestradiol.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Indicaciones: Anticonceptivo oral.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes. Tromboflebitis o trastornos tromboembólicos, una historia pasada de tromboflebitis o de trastornos tromboembólicos de una trombosis venosa profunda, enfermedad cerebro vascular o enfermedad arterial coronaria, trastornos cardiovasculares, enfermedades cardíacas orgánicas severas, hipertensión severa. Cáncer de mama conocido o sospechado, cáncer de endometrio u otra neoplasia conocida o sospechosa, estrógeno dependiente. Sangrado genital anormal no diagnosticado. Diabetes mellitus severa y otras enfermedades endocrinas. Hiperlipidemia (hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia), ictericia colestática del embarazo o ictericia anterior al uso de la píldora. Adenomas hepáticos y carcinomas. Seguridad de estar en embarazo o sospecha de estarlo. Deterioro de la otosclerosis durante el embarazo. Problemas oculares de origen vascular, enfermedades crónicas del hígado, agudas o severas. (Síndrome de Dubin Johnson y síndrome rotor).

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:

- Aclaración de Indicaciones.

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



- Aclaración de contraindicaciones, precauciones y advertencias:
- Aprobación de la Información para prescribir versión SmPC OGYI-T-4377-01-02.

Indicaciones solicitadas: Anticoncepción oral.

Contraindicaciones solicitadas:

No se deben utilizar anticonceptivos orales combinados si existen las enfermedades y condiciones que se indican a continuación. Si algunas de estas enfermedades o condiciones se presentan durante la utilización por primera vez de anticonceptivos orales, deberá interrumpirse su utilización inmediatamente:

- Presencia o antecedentes de tromboembolia venosa (por ejemplo tromboembolia venosa profunda, embolia pulmonar) con o sin factores de riesgo
- Presencia o antecedentes de tromboembolia arterial, en particular infarto de miocardio, trastorno cerebrovascular
- Presencia de factores de riesgo serios o múltiples factores de riesgo para trombosis venosa o arterial
- Síntomas prodrómicos previos de trombosis (por ejemplo isquemia cerebral transitoria – TIA, angina de pecho)
- Trastornos cardiovasculares (por ejemplo cardiopatías, valvulopatías, alteraciones arrítmicas)
- Hipertensión severa
- Diabetes, complicada con micro o macro angiopatía
- Trastorno ocular de origen vascular
- Tumores malignos dependientes de hormonas sexuales conocidos o sospechados en las mamas y los genitales
- Presencia o antecedentes de trastornos hepáticos serios (siempre y cuando las funciones hepáticas no se normalicen).
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos)
- Hemorragia vaginal no diagnosticada
- Migraña con síntomas neurológicos focales
- Hipersensibilidad a los ingredientes activos o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

- *Generales:*

Debe advertirse a las usuarias que los anticonceptivos orales no protegen contra el VIH (SIDA) u otras infecciones de transmisión sexual (ITS).

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



El consumo de tabaco aumenta el riesgo de efectos secundarios cardiovasculares serios debidos a la utilización de los anticonceptivos orales combinados (AOC). El riesgo aumenta con la edad y con el grado de consumo de tabaco y es particularmente alto en mujeres mayores de 35 años de edad. Debe recomendarse estrictamente no fumar a las mujeres que utilizan AOC.

Para las mujeres fumadoras mayores de 35 de edad deberán recomendarse otros métodos de anticoncepción.

Si algunas de las condiciones/factores de riesgo mencionados a continuación están presentes en alguna usuaria, los beneficios de la anticoncepción oral combinada deberán evaluarse en relación con los posibles riesgos en cada caso y discutirlos con la paciente antes de iniciar la anticoncepción oral combinada. En caso de agravamiento, exacerbación o aparición de alguna de estas condiciones o factores de riesgo deberá recomendarse a las usuarias contactar a su médico. El médico debe entonces decidir, si la utilización de los AOC debe interrumpirse.

1. Trastornos Circulatorios:

La utilización de cualquier AOC conlleva un mayor riesgo de tromboembolia venosa (VTE) en comparación con su no utilización. La incidencia de VTE se considera de 5-10 por 100.000 mujeres-año en no usuarias de AOC. El riesgo adicional de VTE es mayor durante el primer año en mujeres que nunca habían utilizado un AOC. Este mayor riesgo es menor al riesgo de VTE asociado con embarazo que se estima de 60 casos por 100.000 embarazos. La VTE es mortal en 1-2% de los casos. El riesgo general absoluto (incidencia) de VTE para los anticonceptivos orales combinados que contienen levonorgestrel con menos de 50 µg de etinilestradiol es aproximadamente 20 casos por 100.000 mujeres-año de utilización.

La trombosis en otros vasos sanguíneos se ha reportado muy raramente, es decir en las venas y arterias hepáticas, mesentéricas renales o retinianas en usuarias de anticonceptivos orales. No existe consenso, si la ocurrencia de estos casos está relacionada con la utilización de AOC.

El riesgo de desarrollar tromboembolia venosa aumenta con:

- La edad.
- Antecedentes familiares (por ejemplo tromboembolia venosa en hermanos, hermanas o padres a una edad relativamente joven). En el caso de predisposición hereditaria sospechada, la mujer deberá remitirse a un especialista antes de que decida la utilización de los anticonceptivos orales.
- Obesidad (índice de masa corporal mayor a 30 kg/m²).

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



- Inmovilización prolongada (cirugía mayor, cirugía en las piernas o trauma mayor). En dichos casos, se recomienda que el tratamiento con anticonceptivos orales se interrumpa (en caso de una cirugía programada al menos 4 semanas antes de la operación) y no se deben volver a tomar hasta dos semanas después de reasumir la movilización.

No existe consenso sobre la posible función de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la tromboembolia venosa.

En el puerperio debe considerarse el mayor riesgo de tromboembolia.

La utilización de AOC en general se ha asociado con mayor riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) o accidente cerebrovascular, un riesgo que está fuertemente influido por la presencia de otros factores de riesgo, por ejemplo tabaquismo, tensión arterial alta y la edad.

Estos eventos ocurren raramente. No se ha estudiado la forma en que Microfemin® tabletas modifica el riesgo de IAM.

El riesgo de eventos tromboembólicos arteriales aumenta con:

- La edad.
- El tabaquismo (entre mayor sea el grado de tabaquismo y mayor sea la edad, mayor será el riesgo, especialmente en mujeres de más de 35 años de edad).
- Dislipoproteinemia.
- Obesidad (índice de masa muscular mayor a 30 kg/m²).
- Hipertensión.
- Cardiopatía valvular.
- Fibrilación auricular
- Antecedentes familiares positivos (es decir trombosis arterial en hermanos o hermanas o padres a relativamente poca edad). Si se sospecha una predisposición hereditaria, se deberá remitir la paciente a un especialista para asesoría antes de decidir sobre la utilización de algún un anticonceptivo hormonal.

Los síntomas de trombosis venosa o arterial pueden incluir:

- Dolor y/o inflamación unilateral de las piernas
- Dolor severo repentino en el pecho, que irradia o no al brazo izquierdo
- Dificultad para respirar repentina
- Inicio repentino de tos
- Cefalea inusual, severa prolongada.
- Pérdida repentina parcial o completa de la visión
- Diplopía.

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



- Habla ininteligible o afasia
- Vértigo.
- Colapso con o sin crisis epiléptica focal
- Debilidad o adormecimiento muy marcado que afecta repentinamente un lado o una parte del cuerpo
- Alteraciones motoras
- Abdomen 'Agudo'
- Debe tenerse en cuenta el mayor riesgo de tromboembolia venosa durante el periodo puerperal.

Otras condiciones médicas que se han relacionado con trastornos circulatorios incluyen diabetes mellitus, lupus sistémico eritematoso, síndrome urémico hemolítico, enfermedad inflamatoria crónica de los intestinos (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia drepanocítica.

Un aumento de la frecuencia o severidad de la migraña (lo cual puede ser prodromico para una condición cerebro vascular) durante la utilización de anticonceptivos orales debe conllevar a la consideración de su interrupción inmediata.

Los factores bioquímicos que indican predisposición hereditaria o adquirida de trombosis venosa o arterial, incluida la resistencia a la proteína C activada (APC), la mutación Leiden del factor V, hiperhomosisteinemia, deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipínicos, lupus anticoagulantes) y dislipoproteinemia.

2. Tumores

- Cáncer Cervical

En algunos estudios epidemiológicos se ha reportado un aumento del riesgo de cáncer cervical en pacientes que han utilizado por periodos prolongados AOC, pero aún no es claro a qué nivel este hallazgo pudo ser influido por la conducta sexual y otros factores, como por ejemplo el virus del papiloma humano (VPH)

- Cáncer de Mama

Un metanálisis de 54 estudios epidemiológicos ha mostrado que las mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados tienen un riesgo relativo levemente mayor ($RR=1,24$) de presentar cáncer de mama diagnosticado. Este aumento en el riesgo gradualmente disminuye durante los 10 años siguientes a la interrupción de la utilización de AOC. Como el cáncer de mama es una condición rara en mujeres menores de 40 años de edad, el aumento en el número de casos diagnosticados de cáncer de mama en usuarias actuales y

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



previas de AOC es pequeño en comparación con el riesgo de cáncer de mama durante toda su vida.

Estos estudios no presentan evidencia de una relación causal. El patrón observado de un aumento del riesgo podría deberse por diagnóstico temprano de cáncer de mama en las usuarias de AOC, los efectos biológicos de AOC o la combinación de ambos.

Los casos diagnosticados de cáncer de mama en usuarias de anticonceptivos orales presenta una tendencia a ser clínicamente menos avanzado, en comparación con los cánceres diagnosticados de cáncer de mama en mujeres no usuarias de anticonceptivos.

- Tumores Hepáticos

Los tumores hepáticos benignos y malignos se han reportado en usuarias de AOC. En casos aislados estos tumores han producido hemorragias intrabdominales potencialmente mortales. Un tumor hepático debe tomarse en consideración como un diagnóstico diferencial cuando se presenta dolor severo en el abdomen superior, si existe hepatomegalia o si existen signos de hemorragia intrabdominal en mujeres que toman AOC.

3. Otras condiciones:

- Las mujeres con hipertrigliceridemia, o antecedentes familiares de ésta, pueden estar en mayor riesgo de pancreatitis cuando toman AOC. Las mujeres hiperlipidémicas deben controlarse estrictamente si deciden utilizar AOC.
- En caso de insuficiencia hepática aguda o crónica la utilización de Microfemin® tabletas recubiertas deberá interrumpirse hasta que las pruebas de la función hepática retornen a su normalidad. Las hormonas esteroides pueden ser metabolizadas lentamente en pacientes con insuficiencia hepática.

Aunque se han reportado aumentos leves en la tensión arterial en muchas mujeres que toman AOC, los aumentos clínicamente importantes en la tensión arterial son raros. Si se desarrolla hipertensión clínica persistente durante la utilización de los AOC, deberán discontinuarse los anticonceptivos y deberá tratarse la hipertensión. La utilización de AOC puede reasumirse, si es apropiado, cuando los valores de tensión normal se hayan alcanzado con tratamiento antihipertensivo. Se ha reportado que las siguientes condiciones pueden presentarse o empeorar durante el embarazo y durante la utilización de AOC, pero la evidencia de una relación no es conclusiva: ictericia y/o prurito en relación con colestasis; desarrollo de cálculos biliares; porfiria; lupus sistémico

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



eritomatoso; síndrome urémico hemolítico; córea de Sydenham; herpes gestacional; hipoacusia debido a otosclerosis.

- Los AOC pueden influir sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa. Por lo tanto, la diabetes debe controlarse estrictamente durante la utilización de AOC.

- Microfemin® tabletas recubiertas contiene lactosa monohidratada. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o intolerancia a la glucosa y galactosa no deben tomar este medicamento. Microfemin® tabletas recubiertas contiene sacarosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, intolerancia a la glucosa y galactosa o insuficiencia a la sacarosa isomaltosa no deben tomar este medicamento.

- La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa se han asociado con la utilización de anticonceptivos orales combinados.

- Puede presentarse Cloasma, en particular en mujeres con antecedentes médicos de cloasma grávidico. Las mujeres con tendencia a cloasma deben evitar la exposición a la luz solar o a la radiación ultravioleta mientras están tomando AOC.

- Las mujeres que se depriman severamente durante la utilización de los AOC deben discontinuar la utilización y se les debe recomendar la utilización de un método anticonceptivo alternativo mientras tratan de determinar si los síntomas se deben a los AOC. Las mujeres que han sufrido previamente de episodios de depresión mayor deberán controlarse estrictamente e interrumpir la utilización de los AOC si los síntomas de depresión empeoran.

- Las preparaciones fitoterapéuticas que contienen la Yerba de San Juan (*Hypericum perforatum*) no deben utilizarse mientras se esté tomando Microfemin® tabletas recubiertas debido al riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas y a la reducción de los efectos clínicos de Microfemin®

Reducción de la eficacia:

La eficacia de los anticonceptivos orales puede reducirse en caso de olvido de tabletas, vómito/diarrea o la utilización concomitante con otros medicamentos.

Reducción del control del ciclo:

Con todos los anticonceptivos orales combinados, puede presentarse hemorragia irregular (oligometrorragia o metrorragia interterapéutica)

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



especialmente durante los primeros meses. Por lo tanto, la evaluación de cualquier hemorragia irregular debe considerarse después de un periodo de adaptación de aproximadamente 3 ciclos.

Si se presentan irregularidades en la hemorragia después de ciclos regulares previos, debe considerarse una causa no hormonal y están indicadas medidas diagnósticas para descartar cáncer o embarazo.

Ocasionalmente la metrorragia por privación durante el intervalo sin tabletas podría no ocurrir. Si las tabletas se han tomado de acuerdo con las instrucciones descritas en la sección 4.2, es improbable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si las tabletas no se han tomado de acuerdo con las instrucciones, antes de la primera ausencia de metrorragia por privación o si no se han presentado metrorragias por privación, deberá descartarse el embarazo antes de continuar utilizando los AOC.

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

- La modificación de Indicaciones.
- La modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias:
- Aprobación de la Información para prescribir versión SmPC OGYI-T-4377-01-02.

Indicaciones solicitadas: Anticoncepción oral.

Contraindicaciones solicitadas:

No se deben utilizar anticonceptivos orales combinados si existen las enfermedades y condiciones que se indican a continuación. Si algunas de estas enfermedades o condiciones se presentan durante la utilización por primera vez de anticonceptivos orales, deberá interrumpirse su utilización inmediatamente:

- Presencia o antecedentes de tromboembolia venosa (por ejemplo tromboembolia venosa profunda, embolia pulmonar) con o sin factores de riesgo
- Presencia o antecedentes de tromboembolia arterial, en particular infarto de miocardio, trastorno cerebrovascular
- Presencia de factores de riesgo serios o múltiples factores de riesgo para trombosis venosa o arterial
- Síntomas prodrómicos previos de trombosis (por ejemplo isquemia cerebral transitoria – TIA, angina de pecho)

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



- Trastornos cardiovasculares (por ejemplo cardiopatías, valvulopatías, alteraciones arrítmicas)
- Hipertensión severa
- Diabetes, complicada con micro o macro angiopatía
- Trastorno ocular de origen vascular
- Tumores malignos dependientes de hormonas sexuales conocidos o sospechados en las mamas y los genitales
- Presencia o antecedentes de trastornos hepáticos serios (siempre y cuando las funciones hepáticas no se normalicen).
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos)
- Hemorragia vaginal no diagnosticada
- Migraña con síntomas neurológicos focales
- Hipersensibilidad a los ingredientes activos o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

- Generales:

Debe advertirse a las usuarias que los anticonceptivos orales no protegen contra el VIH (SIDA) u otras infecciones de transmisión sexual (ITS).

El consumo de tabaco aumenta el riesgo de efectos secundarios cardiovasculares serios debidos a la utilización de los anticonceptivos orales combinados (AOC). El riesgo aumenta con la edad y con el grado de consumo de tabaco y es particularmente alto en mujeres mayores de 35 años de edad. Debe recomendarse estrictamente no fumar a las mujeres que utilizan AOC.

Para las mujeres fumadoras mayores de 35 de edad deberán recomendarse otros métodos de anticoncepción.

Si algunas de las condiciones factores de riesgo mencionados a continuación están presentes en alguna usuaria, los beneficios de la anticoncepción oral combinada deberán evaluarse en relación con los posibles riesgos en cada caso y discutirlos con la paciente antes de iniciar la anticoncepción oral combinada. En caso de agravamiento, exacerbación o aparición de alguna de estas condiciones o factores de riesgo deberá recomendarse a las usuarias contactar a su médico. El médico debe entonces decidir, si la utilización de los AOC debe interrumpirse.

2. Trastornos Circulatorios:

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



La utilización de cualquier AOC conlleva un mayor riesgo de tromboembolia venosa (VTE) en comparación con su no utilización. La incidencia de VTE se considera de 5-10 por 100.000 mujeres-año en no usuarias de AOC. El riesgo adicional de VTE es mayor durante el primer año en mujeres que nunca habían utilizado un AOC. Este mayor riesgo es menor al riesgo de VTE asociado con embarazo que se estima de 60 casos por 100.000 embarazos. La VTE es mortal en 1-2% de los casos. El riesgo general absoluto (incidencia) de VTE para los anticonceptivos orales combinados que contienen levonorgestrel con menos de 50 µg de etinilestradiol es aproximadamente 20 casos por 100.000 mujeres-año de utilización.

La trombosis en otros vasos sanguíneos se ha reportado muy raramente, es decir en las venas y arterias hepáticas, mesentéricas renales o retinianas en usuarias de anticonceptivos orales. No existe consenso, si la ocurrencia de estos casos está relacionada con la utilización de AOC.

El riesgo de desarrollar tromboembolia venosa aumenta con:

- La edad.
- Antecedentes familiares (por ejemplo tromboembolia venosa en hermanos, hermanas o padres a una edad relativamente joven). En el caso de predisposición hereditaria sospechada, la mujer deberá remitirse a un especialista antes de que decida la utilización de los anticonceptivos orales.
- Obesidad (índice de masa corporal mayor a 30 kg/m²).
- Inmovilización prolongada (cirugía mayor, cirugía en las piernas o trauma mayor). En dichos casos, se recomienda que el tratamiento con anticonceptivos orales se interrumpa (en caso de una cirugía programada al menos 4 semanas antes de la operación) y no se deben volver a tomar hasta dos semanas después de reasumir la movilización.

No existe consenso sobre la posible función de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la tromboembolia venosa.

En el puerperio debe considerarse el mayor riesgo de tromboembolia.

La utilización de AOC en general se ha asociado con mayor riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) o accidente cerebrovascular, un riesgo que está fuertemente influido por la presencia de otros factores de riesgo, por ejemplo tabaquismo, tensión arterial alta y la edad.

Estos eventos ocurren raramente. No se ha estudiado la forma en que Microfemin® tabletas modifica el riesgo de IAM.

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



El riesgo de eventos tromboembólicos arteriales aumenta con:

- La edad.
- El tabaquismo (entre mayor sea el grado de tabaquismo y mayor sea la edad, mayor será el riesgo, especialmente en mujeres de más de 35 años de edad).
- Dislipoproteinemia.
- Obesidad (índice de masa muscular mayor a 30 kg/m^2).
- Hipertensión.
- Cardiopatía valvular.
- Fibrilación auricular
- Antecedentes familiares positivos (es decir trombosis arterial en hermanos o hermanas o padres a relativamente poca edad). Si se sospecha una predisposición hereditaria, se deberá remitir la paciente a un especialista para asesoría antes de decidir sobre la utilización de algún anticonceptivo hormonal.

Los síntomas de trombosis venosa o arterial pueden incluir:

- Dolor y/o inflamación unilateral de las piernas
- Dolor severo repentino en el pecho, que irradia o no al brazo izquierdo
- Dificultad para respirar repentina
- Inicio repentino de tos
- Cefalea inusual, severa prolongada.
- Pérdida repentina parcial o completa de la visión
- Diplopía.
- Habla ininteligible o afasia
- Vértigo.
- Colapso con o sin crisis epiléptica focal
- Debilidad o adormecimiento muy marcado que afecta repentinamente un lado o una parte del cuerpo
- Alteraciones motoras
- Abdomen 'Agudo'
- Debe tenerse en cuenta el mayor riesgo de tromboembolia venosa durante el periodo puerperal.

Otras condiciones médicas que se han relacionado con trastornos circulatorios incluyen diabetes mellitus, lupus sistémico eritematoso, síndrome urémico hemolítico, enfermedad inflamatoria crónica de los intestinos (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia drepanocítica.

Un aumento de la frecuencia o severidad de la migraña (lo cual puede ser prodromico para una condición cerebro vascular) durante la utilización de anticonceptivos orales debe conllevar a la consideración de su interrupción inmediata.

Los factores bioquímicos que indican predisposición hereditaria o adquirida de trombosis venosa o arterial, incluida la resistencia a la proteína C activada (APC), la mutación Leiden del factor V, hiperhomosisteinemia, deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipínicos, lupus anticoagulantes) y dislipoproteinemia.

2. Tumores

- Cáncer Cervical

En algunos estudios epidemiológicos se ha reportado un aumento del riesgo de cáncer cervical en pacientes que han utilizado por periodos prolongados AOC, pero aún no es claro a qué nivel este hallazgo pudo ser influido por la conducta sexual y otros factores, como por ejemplo el virus del papiloma humano (VPH)

- Cáncer de Mama

Un metanálisis de 54 estudios epidemiológicos ha mostrado que las mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados tienen un riesgo relativo levemente mayor ($RR=1,24$) de presentar cáncer de mama diagnosticado. Este aumento en el riesgo gradualmente disminuye durante los 10 años siguientes a la interrupción de la utilización de AOC. Como el cáncer de mama es una condición rara en mujeres menores de 40 años de edad, el aumento en el número de casos diagnosticados de cáncer de mama en usuarias actuales y previas de AOC es pequeño en comparación con el riesgo de cáncer de mama durante toda su vida.

Estos estudios no presentan evidencia de una relación causal. El patrón observado de un aumento del riesgo podría deberse por diagnóstico temprano de cáncer de mama en las usuarias de AOC, los efectos biológicos de AOC o la combinación de ambos.

Los casos diagnosticados de cáncer de mama en usuarias de anticonceptivos orales presenta una tendencia a ser clínicamente menos avanzado, en comparación con los cánceres diagnosticados de cáncer de mama en mujeres no usuarias de anticonceptivos.

- Tumores Hepáticos

Los tumores hepáticos benignos y malignos se han reportado en usuarias de AOC. En casos aislados estos tumores han producido hemorragias intrabdominales potencialmente mortales. Un tumor hepático debe tomarse en consideración como un diagnóstico diferencial cuando se presenta dolor severo en el abdomen superior, si existe hepatomegalia o si existen signos de hemorragia intrabdominal en mujeres que toman AOC.

4. Otras condiciones:

- Las mujeres con hipertrigliceridemia, o antecedentes familiares de ésta, pueden estar en mayor riesgo de pancreatitis cuando toman AOC. Las mujeres hiperlipidémicas deben controlarse estrictamente si deciden utilizar AOC.
- En caso de insuficiencia hepática aguda o crónica la utilización de Microfemin® tabletas recubiertas deberá interrumpirse hasta que las pruebas de la función hepática retornen a su normalidad. Las hormonas esteroides pueden ser metabolizadas lentamente en pacientes con insuficiencia hepática.

Aunque se han reportado aumentos leves en la tensión arterial en muchas mujeres que toman AOC, los aumentos clínicamente importantes en la tensión arterial son raros. Si se desarrolla hipertensión clínica persistente durante la utilización de los AOC, deberán discontinuarse los anticonceptivos y deberá tratarse la hipertensión. La utilización de AOC puede reanudarse, si es apropiado, cuando los valores de tensión normal se hayan alcanzado con tratamiento antihipertensivo. Se ha reportado que las siguientes condiciones pueden presentarse o empeorar durante el embarazo y durante la utilización de AOC, pero la evidencia de una relación no es conclusiva: ictericia y/o prurito en relación con colestasis; desarrollo de cálculos biliares; porfiria; lupus sistémico eritomatoso; síndrome urémico hemolítico; córea de Sydenham; herpes gestacional; hipoacusia debido a otosclerosis.

- Los AOC pueden influir sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa. Por lo tanto, la diabetes debe controlarse estrictamente durante la utilización de AOC.

- Microfemin® tabletas recubiertas contiene lactosa monohidratada. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o intolerancia a la glucosa y galactosa no deben tomar este medicamento. Microfemin® tabletas recubiertas

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



contiene sacarosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, intolerancia a la glucosa y galactosa o insuficiencia a la sacarosa isomaltosa no deben tomar este medicamento.

- La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa se han asociado con la utilización de anticonceptivos orales combinados.

- Puede presentarse Cloasma, en particular en mujeres con antecedentes médicos de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia a cloasma deben evitar la exposición a la luz solar o a la radiación ultravioleta mientras están tomando AOC.

- Las mujeres que se depriman severamente durante la utilización de los AOC deben discontinuar la utilización y se les debe recomendar la utilización de un método anticonceptivo alternativo mientras tratan de determinar si los síntomas se deben a los AOC. Las mujeres que han sufrido previamente de episodios de depresión mayor deberán controlarse estrictamente e interrumpir la utilización de los AOC si los síntomas de depresión empeoran.

- Las preparaciones fitoterapéuticas que contienen la Yerba de San Juan (*Hypericum perforatum*) no deben utilizarse mientras se esté tomando Microfemin® tabletas recubiertas debido al riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas y a la reducción de los efectos clínicos de Microfemin®

Reducción de la eficacia:

La eficacia de los anticonceptivos orales puede reducirse en caso de olvido de tabletas, vómito/diarrea o la utilización concomitante con otros medicamentos.

Reducción del control del ciclo:

Con todos los anticonceptivos orales combinados, puede presentarse hemorragia irregular (oligometrorragia o metrorragia interterapéutica) especialmente durante los primeros meses. Por lo tanto, la evaluación de cualquier hemorragia irregular debe considerarse después de un periodo de adaptación de aproximadamente 3 ciclos.

Si se presentan irregularidades en la hemorragia después de ciclos regulares previos, debe considerarse una causa no hormonal y están indicadas medidas diagnósticas para descartar cáncer o embarazo.

Ocasionalmente la metrorragia por privación durante el intervalo sin tabletas podría no ocurrir. Si las tabletas se han tomado de acuerdo con las instrucciones descritas, es improbable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si las tabletas no se han tomado de acuerdo con las instrucciones, antes de la primera ausencia de metrorragia por privación o si no se han presentado metrorragias por privación, deberá descartarse el embarazo antes de continuar utilizando los AOC.

3.3.2. MICROFEMIN CD

Expediente : 19907974
Radicado : 12009566
Fecha : 2012/02/07
Interesado : Grunenthal Colombiana S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 150 microgramos de levonorgestrel y 30 microgramos de etinilestradiol.

Cada tableta recubierta contiene Ferridon (placebo) tabletas recubiertas: 76.05 mg de fumarato ferroso (II).

Forma farmacéutica: Tableta cubierta (gragea)

Indicaciones: Anticoncepción oral.

Contraindicaciones: Tromboflebitis o trastornos tromboembólicos, una historia pasada de tromboflebitis o de trastornos tromboembólicos de una trombosis venosa profunda, enfermedad cerebro vascular o enfermedad arterial coronaria, trastornos cardiovasculares, enfermedades cardíacas orgánicas severas, hipertensión severa. Cáncer de mama conocido o sospechado, cáncer de endometrio u otra neoplasia conocida o sospechosa, estrógeno dependiente. Sangrado genital anormal no diagnosticado. Diabetes mellitus severa y otras enfermedades endocrinas. Hiperlipidemia (hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia), ictericia colestática del embarazo o ictericia anterior al uso de la píldora. Adenomas hepáticos y carcinomas. Seguridad de estar en embarazo o sospecha de estarlo. Deterioro de la otosclerosis durante el embarazo. Problemas oculares de origen vascular, enfermedades crónicas del hígado, agudas o severas. (Síndrome de Dubin Johnson y síndrome rotor). Historia de herpes gravídico. Anemia por drepanocitos. Porfiria.

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:

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



- Modificación de Indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones.
- Información para prescribir SmPC OGYI-T-6052-01-02.

Nuevas Indicaciones: Anticoncepción oral.

Nuevas contraindicaciones: Los anticonceptivos orales combinados no deben utilizarse en presencia de las enfermedades y condiciones mencionadas a continuación. Si ocurriera una enfermedad o condición tal por primera vez durante el uso de anticonceptivos orales, el uso de la preparación debe discontinuarse inmediatamente:

- Presencia o historia de trombo embolismo venoso (es decir trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar) con o sin factores de riesgo
- Presencia o historia de trombo embolismo arterial, en particular infarto del miocardio, enfermedad cerebrovascular
- Presencia de factores de riesgo múltiples o graves para trombosis arterial o venosa
- Síntomas pródromos previos de trombosis (es decir, isquemia cerebral transitoria - TIA, angina pectoris);
- Enfermedades cardiovasculares (es decir, enfermedades cardíacas, valvulopatía, disturbios a rítmicos);
- Hipertensión severa;
- Diabetes, complicada con micro o macro angiopatía;
- Desorden ocular de origen vascular;
- Tumores malignos, que se conoce o sospecha dependen de hormona sexual, en los senos y genitales;
- Presencia o historia de desórdenes hepáticos graves (siempre y cuando los ensayos de función hepática no se normalicen);
- Presencia o historia de tumores hepáticos (benignos o malignos);
- Sangrado vaginal no diagnosticado;
- Migraña con síntomas neurológicos focalizados;
- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias: Valoración y examen previo al inicio de anticonceptivos orales combinados

Antes de iniciar o reasumir el tratamiento con anticonceptivos orales combinados debe obtenerse una historia médica personal y familiar completa, realizarse un examen físico y debería descartarse embarazo. Durante este examen, deben tomarse en consideración las contraindicaciones y advertencias mencionadas en esta sección. Debería instruirse a la mujer para leer cuidadosamente el folleto para el usuario y cumplir los consejos suministrados. El examen médico debería repetirse por lo menos una vez al

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



año durante el uso de anticonceptivos orales. La frecuencia y naturaleza de las revisiones periódicas deberían adaptarse a cada mujer.

Advertencias

General

Debería informarse a las mujeres que los anticonceptivos orales no protegen contra VIH (SIDA) ni otras infecciones de transmisión sexual (STI).

El fumar cigarrillo incrementa el riesgo de efectos colaterales cardiovasculares graves del uso de anticonceptivos orales combinados (COC). Este riesgo incrementa con la edad y con el grado del hábito de fumar y es particularmente marcado en mujeres mayores de 35 años de edad. A todas las mujeres que utilizan COCs se les debería recomendar encarecidamente no fumar. Otros métodos anticonceptivos deberían considerarse para aquellas mujeres mayores de 35 años que fuman.

Si cualquiera de las condiciones / factores de riesgo a continuación está presente en alguna mujer, los beneficios de la anticoncepción oral combinada deben sopesarse contra posibles riesgos en cada caso individual y discutirse con la mujer antes de comenzar la anticoncepción oral combinada. En el caso de agravamiento, exacerbación o primera aparición de cualquiera de estas condiciones o factores de riesgo, debería aconsejarse a la mujer entrar en contacto con su médico. El médico debe decidir entonces, si debería discontinuarse el uso de COCs.

1. Enfermedades de circulación

El uso de cualquier COC conlleva un riesgo incrementado de trombo embolismo venoso (VTE) en comparación con la no utilización. La incidencia de VTE se considera que es 5 - 10 por 100,000 mujeres - año en no usuarios de COC. El riesgo excesivo de VTE es más alto durante el primer año que una mujer utiliza un COC. Este riesgo incrementado es menor al riesgo de VTE asociado con el embarazo el cual se estima como 60 casos por cada 100,000 embarazos. El VTE es fatal en 1 - 2 % de los casos. El riesgo general absoluto (incidencia) de VTE para levonorgestrel que contiene anticonceptivos orales comunes con menos de 50 µg de etinilestradiol es aproximadamente 20 casos por cada 100,000 mujeres-año de uso.

La trombosis en otros vasos sanguíneos se ha reportado muy raras veces, por ejemplo en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o reclinables, en usuarios de anticonceptivos orales. No existe un consenso, sobre si la ocurrencia de estos casos se relaciona al uso de COCs.

El riesgo de desarrollo de trombo embolismo venoso se incrementa con:

- Incremento de la edad.

- Un histórico familiar positivo (es decir trombo embolismo venoso en hermanos o padres a una edad relativamente joven). En el caso de sospecha de predisposición hereditaria, la mujer debería referirse a un especialista antes de decidir utilizar anticoncepción oral.
- Obesidad (índice de masa corporal por encima de 30 kg/m²).
- Inmovilización prolongada (cirugía mayor, cirugía en las piernas o trauma mayor). En tales casos, se recomienda que el tratamiento con anticonceptivos orales se descontinúe (en el caso de cirugía electiva por lo menos 4 semanas antes de la operación) y no debería reanudarse hasta dos semanas después de la re movilización completa.

No existe consenso con respecto al posible papel de las venas varicosas y la trombo flebitis superficial en trombo embolismo venoso.

En el puerperio el riesgo incrementado de trombo embolismo debe considerarse

El uso de COCs ha sido asociado generalmente con un riesgo incrementado de infarto agudo de miocardio (AMI) o apoplejía, un riesgo que se ve influenciado fuertemente por la presencia de otros factores de riesgo, por ejemplo fumar, alta presión sanguínea y edad. Estos eventos ocurren rara vez. No se ha estudiado cómo Rigevidon (21 + 7) tabletas modificaría el riesgo de AMI.

El riesgo de eventos trombo embólicos arteriales se incrementa con:

- Aumento de la edad.
- Fumar (con el incremento de la edad y del hábito de fumar en abundancia el riesgo se incrementa adicionalmente, especialmente en mujeres mayores de 35 años de edad).
- Dislipoproteinemia.
- Obesidad (masa corporal por encima de 30 kg/m²).
- Hipertensión.
- Enfermedad de válvulas cardíacas.
- Fibrilación auricular.
- Un histórico familiar positivo (es decir trombosis arterial en un hermano o padre a una edad relativamente temprana). Si se sospecha una predisposición hereditaria, la mujer debería ser referida a un especialista en busca de consejo antes de decidir acerca del uso de anticonceptivos hormonales.

Los síntomas de trombosis venosa o arterial pueden incluir:

- Dolor y/o inflamación unilateral de pierna.
- Súbito dolor severo en el pecho, sin importar si irradia o no al brazo izquierdo.

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



- Súbita pérdida de aliento.
- Súbito inicio de tos.
- Cualquier dolor de cabeza inusual, severo, prolongado.
- Súbita pérdida de visión, parcial o completa.
- Diplopía.
- Habla enredada o afasia.
- Vértigo.
- Colapso con o sin convulsión focalizada.
- Debilidad o entumecimiento muy marcado súbitamente afectando una parte o un lado del cuerpo.
- Disturbios motores.
- Abdomen 'agudo'.

El riesgo incrementado de trombo embolismo venoso durante el periodo puerperal debería tomarse en consideración.

Otras condiciones médicas que ya se han relacionado con desórdenes circulatorios incluyen diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad crónica inflamatoria del intestino (por ejemplo enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia falciforme.

Un incremento en la frecuencia o severidad de la migraña (la cual puede ser pródromo de una condición cerebrovascular) durante el uso de anticonceptivos orales debe llevar a consideración de la discontinuación inmediata de anticonceptivos orales.

Los factores bioquímicos que indican predisposición hereditaria o adquirida para trombosis venosa o arterial, incluyen resistencia a la proteína C (APC) activada, mutación de Leiden del factor V, hiperhomocisteinemia, deficiencia de anti trombina III, deficiencia en proteína C, deficiencia de proteína S, anticuerpos anti fosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lupus) y dislipoproteinemia.

2. Tumores

- Cáncer cervical

En algunos estudios epidemiológicos un riesgo incrementado de cáncer cervical se reportó en usuarios de largo plazo de COCs, Pero aún no es claro en qué extensión este hallazgo puede estar influenciado por el impacto del comportamiento sexual y otros factores, tales como el virus del papiloma humano (HPV).

- Cáncer de seno

Un meta análisis de 54 estudios epidemiológicos mostró que las mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados tienen un riesgo relativo ligeramente incrementado (RR = 1.24) de diagnóstico de cáncer de seno. Este riesgo

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



incrementado declinó gradualmente durante los 10 años después de detener el uso de COC. Puesto que el cáncer de seno es una condición rara en mujeres por debajo de 40 años de edad, el incremento en el número de casos diagnosticados de cáncer de seno en usuarios actuales y previos de COCs es pequeño en comparación con el riesgo de cáncer de seno durante toda su vida.

Estos estudios no presentan evidencias de una relación causal. El patrón observado de un riesgo incrementado puede ser causado por un diagnóstico temprano de cáncer de seno en usuarios de COC, los efectos biológicos de COCs o una combinación de ambos.

Los casos diagnosticados de cáncer de seno en usuarios de anticonceptivos orales tienen una tendencia a ser clínicamente menos avanzados, en comparación con los casos diagnosticados de cáncer de seno en no usuarias.

- Tumores de hígado

Tumores del hígado, benignos y malignos, se reportaron en usuarios de COCs. Estos tumores han llevado, en casos aislados, a hemorragia intra abdominal con peligro para la vida. Un tumor hepático debe tomarse en consideración como un diagnóstico diferencial cuando ocurre dolor severo en el abdomen superior, si existe hepatomegalia, o si hay signos de hemorragia intra abdominal en mujeres que toman COCs.

3. Otras condiciones

- Mujeres con hipertrigliceridemia, o un histórico familiar del mismo, pueden estar en riesgo incrementado de pancreatitis cuando toman COCs. Mujeres con hiperlipidemia deberían monitorearse cuidadosamente si escogen utilizar COCs.

- En el caso de impedimento agudo o crónico de la función hepática debería detenerse el uso de MICROFEMIN® CD tabletas recubiertas hasta que los ensayos de la función hepática retornen a la normalidad. Las hormonas esteroides pueden metabolizarse deficientemente en pacientes con función hepática impedida.

- Aun cuando se han informado incrementos ligeros en la presión sanguínea en muchas mujeres que toman COCs, son raros los incrementos clínicamente importantes en la presión sanguínea. Si se desarrolla hipertensión clínica persistente durante el uso de COCs, debería discontinuarse la toma y tratarse la hipertensión. El uso de COCs puede asumirse nuevamente, si es apropiado, cuando se alcancen valores de tensión normal con la terapia anti hipertensiva.

- Se ha reportado que pueden ocurrir las siguientes condiciones, o empeorar tanto durante el embarazo como durante el uso de COCs, pero la evidencia de una relación no es concluyente: ictericia y/o prurito en conexión con colestasis;

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



desarrollo de cálculos; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome hemolítico urémico; Corea de Sydenham; herpes gestationis; pérdida de la audición debida a otosclerosis.

- Los COCs pueden tener influencia sobre la resistencia a la insulina periférica y tolerancia de glucosa. Por lo tanto, la diabetes debería monitorearse de cerca durante el uso de COCs.

Microfemin® CD tabletas recubiertas contiene mono hidrato de lactosa. Pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la lactosa, la deficiencia a la lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa - galactosa no deberían tomar este medicamento.

- La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa se han asociado con el uso de anticonceptivos orales combinados.

- Puede ocurrir cloasma, particularmente en mujeres con historia médica de cloasma gravídico. Mujeres con una tendencia a cloasma deberían evitar la exposición a la luz solar o a la radiación ultravioleta mientras toman COCs.

- Las mujeres que se deprimen gravemente durante el uso de COCs deberían discontinuar su uso y se les debería aconsejar utilizar un método anticonceptivo alternativo mientras tratan de determinar si los síntomas son debidos a la preparación de COC. Mujeres que han sufrido previamente de episodios de depresión mayor deberían monitorearse cuidadosamente y detener el uso de COCs si los síntomas de depresión hacen relapso.

- Las preparaciones herbales que contienen hierba de St John (*Hypericum perforatum*) no deberían utilizarse mientras se toma microfemin® CD tabletas recubiertas debido al riesgo de concentraciones plasmáticas disminuidas y efectos clínicos reducidos de microfemin® CD

Eficacia reducida

La eficacia de los anticonceptivos orales puede reducirse en el caso de tabletas olvidadas o vómito / o el uso concomitante de otro producto medicinal

Control del ciclo reducido

Con todos los anticonceptivos orales combinados, puede ocurrir sangrado regular (manchado o sangrado intermenstrual), especialmente durante los primeros meses. Por lo tanto, la evaluación de cualquier sangrado irregular debería considerarse después de un periodo de adaptación de aproximadamente 3 ciclos.

Si las irregularidades de sangrado ocurren después de ciclos previamente regulares, entonces las causas no hormonales deberían considerarse, y se indican medidas diagnósticas adecuadas para descartar cáncer o embarazo.

Ocasionalmente el sangrado por privación durante el intervalo de placebo, es decir mientras se toman las tabletas de placebo rojizas marrón, puede no ocurrir para nada. Si las tabletas se tomaron de acuerdo a las instrucciones descritas en la Sección 4.2, es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si las tabletas no se tomaron de acuerdo a las instrucciones antes del primer sangrado por privación ausente, o si dos sangrados por privación están atrasados, debería descartarse el embarazo haciendo una prueba de embarazo antes de continuar el uso de COCs.

Las tabletas rojizas marrón son solamente para ayudar con la administración continúa de la preparación. Aunque su contenido de fumarato de hierro no es suficiente para tratar anemia por deficiencia de hierro, debería tomarse en cuenta cuando se aplican otras preparaciones de hierro.

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

- La modificación de Indicaciones.
- La modificación de contraindicaciones.
- La Información para prescribir SmPC OGYI-T-6052-01-02.

Nuevas Indicaciones: Anticoncepción oral.

Nuevas contraindicaciones: Los anticonceptivos orales combinados no deben utilizarse en presencia de las enfermedades y condiciones mencionadas a continuación. Si ocurriera una enfermedad o condición tal por primera vez durante el uso de anticonceptivos orales, el uso de la preparación debe discontinuarse inmediatamente:

- Presencia o historia de trombo embolismo venoso (es decir trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar) con o sin factores de riesgo
- Presencia o historia de trombo embolismo arterial, en particular infarto del miocardio, enfermedad cerebrovascular
- Presencia de factores de riesgo múltiples o graves para trombosis arterial o venosa
- Síntomas pródromos previos de trombosis (es decir, isquemia cerebral transitoria - TIA, angina pectoris)
- Enfermedades cardiovasculares (es decir, enfermedades cardíacas, valvulopatía, disturbios a rítmicos)
- Hipertensión severa
- Diabetes, complicada con micro o macro angiopatía
- Desorden ocular de origen vascular

- Tumores malignos, que se conoce o sospecha dependen de hormona sexual, en los senos y genitales
- Presencia o historia de desórdenes hepáticos graves (siempre y cuando los ensayos de función hepática no se normalicen)
- Presencia o historia de tumores hepáticos (benignos o malignos)
- Sangrado vaginal no diagnosticado
- Migraña con síntomas neurológicos focalizados
- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias: Valoración y examen previo al inicio de anticonceptivos orales combinados

Antes de iniciar o reasumir el tratamiento con anticonceptivos orales combinados debe obtenerse una historia médica personal y familiar completa, realizarse un examen físico y debería descartarse embarazo. Durante este examen, deben tomarse en consideración las contraindicaciones y advertencias mencionadas en esta sección. Debería instruirse a la mujer para leer cuidadosamente el folleto para el usuario y cumplir los consejos suministrados. El examen médico debería repetirse por lo menos una vez al año durante el uso de anticonceptivos orales. La frecuencia y naturaleza de las revisiones periódicas deberían adaptarse a cada mujer.

Advertencias

General

Debería informarse a las mujeres que los anticonceptivos orales no protegen contra VIH (SIDA) ni otras infecciones de transmisión sexual (STI).

El fumar cigarrillo incrementa el riesgo de efectos colaterales cardiovasculares graves del uso de anticonceptivos orales combinados (COC). Este riesgo incrementa con la edad y con el grado del hábito de fumar y es particularmente marcado en mujeres mayores de 35 años de edad. A todas las mujeres que utilizan COCs se les debería recomendar encarecidamente no fumar. Otros métodos anticonceptivos deberían considerarse para aquellas mujeres mayores de 35 años que fuman.

Si cualquiera de las condiciones / factores de riesgo a continuación está presente en alguna mujer, los beneficios de la anticoncepción oral combinada deben sopesarse contra posibles riesgos en cada caso individual y discutirse con la mujer antes de comenzar la anticoncepción oral combinada. En el caso de agravamiento, exacerbación o primera aparición de cualquiera de estas condiciones o factores de riesgo,

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



debería aconsejarse a la mujer entrar en contacto con su médico. El médico debe decidir entonces, si debería discontinuarse el uso de COCs.

1. Enfermedades de circulación

El uso de cualquier COC conlleva un riesgo incrementado de trombo embolismo venoso (VTE) en comparación con la no utilización. La incidencia de VTE se considera que es 5 - 10 por 100,000 mujeres - año en no usuarios de COC. El riesgo excesivo de VTE es más alto durante el primer año que una mujer utiliza un COC. Este riesgo incrementado es menor al riesgo de VTE asociado con el embarazo el cual se estima como 60 casos por cada 100,000 embarazos. El VTE es fatal en 1 - 2 % de los casos. El riesgo general absoluto (incidencia) de VTE para levonorgestrel que contiene anticonceptivos orales comunes con menos de 50 µg de etinilestradiol es aproximadamente 20 casos por cada 100,000 mujeres-año de uso.

La trombosis en otros vasos sanguíneos se ha reportado muy raras veces, por ejemplo en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o reclinables, en usuarios de anticonceptivos orales. No existe un consenso, sobre si la ocurrencia de estos casos se relaciona al uso de COCs.

El riesgo de desarrollo de trombo embolismo venoso se incrementa con:

- Incremento de la edad.
- Un histórico familiar positivo (es decir trombo embolismo venoso en hermanos o padres a una edad relativamente joven). En el caso de sospecha de predisposición hereditaria, la mujer debería referirse a un especialista antes de decidir utilizar anticoncepción oral.
- Obesidad (índice de masa corporal por encima de 30 kg/m²).
- Inmovilización prolongada (cirugía mayor, cirugía en las piernas o trauma mayor). En tales casos, se recomienda que el tratamiento con anticonceptivos orales se descontinúe (en el caso de cirugía electiva por lo menos 4 semanas antes de la operación) y no debería reanudarse hasta dos semanas después de la re movilización completa.

No existe consenso con respecto al posible papel de las venas varicosas y la trombo flebitis superficial en trombo embolismo venoso.

En el puerperio el riesgo incrementado de trombo embolismo debe considerarse

El uso de COCs ha sido asociado generalmente con un riesgo incrementado de infarto agudo de miocardio (AMI) o apoplejía, un riesgo

que se ve influenciado fuertemente por la presencia de otros factores de riesgo, por ejemplo fumar, alta presión sanguínea y edad. Estos eventos ocurren rara vez. No se ha estudiado cómo Rigevidon (21 + 7) tabletas modificaría el riesgo de AMI.

El riesgo de eventos trombo embólicos arteriales se incrementa con:

- Aumento de la edad.
- Fumar (con el incremento de la edad y del hábito de fumar en abundancia el riesgo se incrementa adicionalmente, especialmente en mujeres mayores de 35 años de edad).
- Dislipoproteinemia.
- Obesidad (masa corporal por encima de 30 kg/m²).
- Hipertensión.
- Enfermedad de válvulas cardíacas.
- Fibrilación auricular.
- Un histórico familiar positivo (es decir trombosis arterial en un hermano o padre a una edad relativamente temprana). Si se sospecha una predisposición hereditaria, la mujer debería ser referida a un especialista en busca de consejo antes de decidir acerca del uso de anticonceptivos hormonales.

Los síntomas de trombosis venosa o arterial pueden incluir:

- Dolor y/o inflamación unilateral de pierna.
- Súbito dolor severo en el pecho, sin importar si irradia o no al brazo izquierdo.
- Súbita pérdida de aliento.
- Súbito inicio de tos.
- Cualquier dolor de cabeza inusual, severo, prolongado.
- Súbita pérdida de visión, parcial o completa.
- Diplopía.
- Habla enredada o afasia.
- Vértigo.
- Colapso con o sin convulsión focalizada.
- Debilidad o entumecimiento muy marcado súbitamente afectando una parte o un lado del cuerpo.
- Disturbios motores.
- Abdomen 'agudo'.

El riesgo incrementado de trombo embolismo venoso durante el periodo puerperal debería tomarse en consideración.

Otras condiciones médicas que ya se han relacionado con desórdenes circulatorios incluyen diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico,

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



síndrome urémico hemolítico, enfermedad crónica inflamatoria del intestino (por ejemplo enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia falciforme.

Un incremento en la frecuencia o severidad de la migraña (la cual puede ser pródromo de una condición cerebrovascular) durante el uso de anticonceptivos orales debe llevar a consideración de la discontinuación inmediata de anticonceptivos orales.

Los factores bioquímicos que indican predisposición hereditaria o adquirida para trombosis venosa o arterial, incluyen resistencia a la proteína C (APC) activada, mutación de Leiden del factor V, hiperhomocisteinemia, deficiencia de anti trombina III, deficiencia en proteína C, deficiencia de proteína S, anticuerpos anti fosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lupus) y dislipoproteinemia.

2. Tumores

- Cáncer cervical

En algunos estudios epidemiológicos un riesgo incrementado de cáncer cervical se reportó en usuarios de largo plazo de COCs, Pero aún no es claro en qué extensión este hallazgo puede estar influenciado por el impacto del comportamiento sexual y otros factores, tales como el virus del papiloma humano (HPV).

- Cáncer de seno

Un meta análisis de 54 estudios epidemiológicos mostró que las mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados tienen un riesgo relativo ligeramente incrementado ($RR = 1.24$) de diagnóstico de cáncer de seno. Este riesgo incrementado declinó gradualmente durante los 10 años después de detener el uso de COC. Puesto que el cáncer de seno es una condición rara en mujeres por debajo de 40 años de edad, el incremento en el número de casos diagnosticados de cáncer de seno en usuarios actuales y previos de COCs es pequeño en comparación con el riesgo de cáncer de seno durante toda su vida.

Estos estudios no presentan evidencias de una relación causal. El patrón observado de un riesgo incrementado puede ser causado por un diagnóstico temprano de cáncer de seno en usuarios de COC, los efectos biológicos de COCs o una combinación de ambos.

Los casos diagnosticados de cáncer de seno en usuarios de anticonceptivos orales tienen una tendencia a ser clínicamente menos avanzados, en comparación con los casos diagnosticados de cáncer de seno en no usuarias.

- Tumores de hígado

Tumores del hígado, benignos y malignos, se reportaron en usuarios de COCs. Estos tumores han llevado, en casos aislados, a hemorragia intra abdominal con peligro para la vida. Un tumor hepático debe tomarse en consideración como un diagnóstico diferencial cuando ocurre dolor severo en el abdomen superior, si existe hepatomegalia, o si hay signos de hemorragia intra abdominal en mujeres que toman COCs.

3. Otras condiciones

- Mujeres con hipertrigliceridemia, o un histórico familiar del mismo, pueden estar en riesgo incrementado de pancreatitis cuando toman COCs. Mujeres con hiperlipidemia deberían monitorearse cuidadosamente si escogen utilizar COCs.

- En el caso de impedimento agudo o crónico de la función hepática debería detenerse el uso de MICROFEMIN® CD tabletas recubiertas hasta que los ensayos de la función hepática retornen a la normalidad. Las hormonas esteroides pueden metabolizarse deficientemente en pacientes con función hepática impedida.

- Aun cuando se han informado incrementos ligeros en la presión sanguínea en muchas mujeres que toman COCs, son raros los incrementos clínicamente importantes en la presión sanguínea. Si se desarrolla hipertensión clínica persistente durante el uso de COCs, debería discontinuarse la toma y tratarse la hipertensión. El uso de COCs puede asumirse nuevamente, si es apropiado, cuando se alcancen valores de tensión normal con la terapia anti hipertensiva.

- Se ha reportado que pueden ocurrir las siguientes condiciones, o empeorar tanto durante el embarazo como durante el uso de COCs, pero la evidencia de una relación no es concluyente: ictericia y/o prurito en conexión con colestasis; desarrollo de cálculos; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome hemolítico urémico; Corea de Sydenham; herpes gestationis; pérdida de la audición debida a otosclerosis.

- Los COCs pueden tener influencia sobre la resistencia a la insulina periférica y tolerancia de glucosa. Por lo tanto, la diabetes debería monitorearse de cerca durante el uso de COCs.

Microfemin® CD tabletas recubiertas contiene mono hidrato de lactosa. Pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la lactosa, la deficiencia a la lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa - galactosa no deberían tomar este medicamento.

- La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa se han asociado con el uso de anticonceptivos orales combinados.
- Puede ocurrir cloasma, particularmente en mujeres con historia médica de cloasma gravídico. Mujeres con una tendencia a cloasma deberían evitar la exposición a la luz solar o a la radiación ultravioleta mientras toman COCs.
- Las mujeres que se deprimen gravemente durante el uso de COCs deberían discontinuar su uso y se les debería aconsejar utilizar un método anticonceptivo alternativo mientras tratan de determinar si los síntomas son debidos a la preparación de COC. Mujeres que han sufrido previamente de episodios de depresión mayor deberían monitorearse cuidadosamente y detener el uso de COCs si los síntomas de depresión hacen relapso.
- Las preparaciones herbales que contienen hierba de St John (*Hypericum perforatum*) no deberían utilizarse mientras se toma microfemin® CD tabletas recubiertas debido al riesgo de concentraciones plasmáticas disminuidas y efectos clínicos reducidos de microfemin® CD

Eficacia reducida

La eficacia de los anticonceptivos orales puede reducirse en el caso de tabletas olvidadas o vómito / o el uso concomitante de otro producto medicinal

Control del ciclo reducido

Con todos los anticonceptivos orales combinados, puede ocurrir sangrado regular (manchado o sangrado intermenstrual), especialmente durante los primeros meses. Por lo tanto, la evaluación de cualquier sangrado irregular debería considerarse después de un periodo de adaptación de aproximadamente 3 ciclos.

Si las irregularidades de sangrado ocurren después de ciclos previamente regulares, entonces las causas no hormonales deberían considerarse, y se indican medidas diagnósticas adecuadas para descartar cáncer o embarazo.

Ocasionalmente el sangrado por privación durante el intervalo de placebo, es decir mientras se toman las tabletas de placebo rojizas marrón, puede no ocurrir para nada. Si las tabletas se tomaron de acuerdo a las instrucciones descritas en la **Sección 4.2**, es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si las tabletas no se tomaron de acuerdo a las instrucciones antes del primer sangrado por privación ausente, o si dos sangrados por privación están atrasados, debería

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



descartarse el embarazo haciendo una prueba de embarazo antes de continuar el uso de COCs.

Las tabletas rojizas marrón son solamente para ayudar con la administración continúa de la preparación. Aunque su contenido de fumarato de hierro no es suficiente para tratar anemia por deficiencia de hierro, debería tomarse en cuenta cuando se aplican otras preparaciones de hierro.

3.3.3. MULTAQ® 400 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20014930
Radicado : 12004657
Fecha : 2012/01/24
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene dronedarona 400 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Multaq® está indicado para reducir el riesgo de hospitalización cardiovascular en pacientes con fibrilación auricular paroxística o persistente (FA) o flutter auricular (FAL), con un episodio reciente de FA/FAL y que está asociado a factores de riesgo cardiovascular (por ej., edad >70 años, hipertensión, diabetes, accidente cerebrovascular previo, diámetro de la aurícula izquierda = 50 mm o fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 40%) quienes están en ritmo sinusal o pueden ser cardiovertidos.

Contraindicaciones: Falla cardíaca clase IV de NYHA o falla cardíaca clase II - III de NYHA con una descompensación reciente que requirió hospitalización o ha sido remitido a una clínica especializada en falla cardíaca. Bloqueo AV de segundo o tercer grado o síndrome de seno enfermo (excepto cuando se usa en conjunto con marcapaso funcional). Bradicardia <50 LPM, uso concomitante con inhibidores fuertes de la CYP 3A, tales como ketoconazol, intraconazol, voriconazol, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, nefazodona y ritonavir. Uso concomitante con medicamentos o productos herbarios que prolonguen el intervalo QT y puede incrementar el riesgo de torsade de pointes, tales como antipsicóticos fenotiazínicos, antidepresivos tricíclicos, ciertos antibióticos macrólidos orales, y antiarrítmicos clase I y III. Intervalo de bazett QTC ≥ 500 ms o intervalo PR >280 ms. Alteración hepática severa. Embarazo (categoría x): Multaq puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Multaq está contraindicado en una mujer que está o puede llegar a embarazarse. Si este medicamento se usa durante el embarazo, o la

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



paciente se embaraza mientras esté tomando este medicamento, la paciente debe ser informada de los potenciales peligros para el feto. Madres lactando.

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 indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones.
- Inserto actualizado según CCDSV6 de 30/09/2011 + EMA.
- Información para prescribir actualizada según CCDSV6 de 30/09/2011 + EMA.

Nuevas Indicaciones: Multaq® está indicado para el mantenimiento del ritmo sinusal después de una cardioversión exitosa, en pacientes adultos clínicamente estables con fibrilación auricular paroxística o persistente y para reducir el riesgo de hospitalización cardiovascular en estos pacientes. Debido a su perfil de seguridad, Multaq sólo debe prescribirse después de que otras opciones alternativas de tratamiento hayan sido consideradas. Multaq no debe administrarse a pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo o en pacientes con episodios actuales o anteriores de insuficiencia cardíaca.

Nuevas Contraindicaciones: Multaq® está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o cualquiera de sus excipientes.
- Bloqueos AV de segundo o tercer grado, bloqueo completo de rama, bloqueo distal, disfunción del nodo sinusal, defectos de conducción auricular ó síndrome del nodo enfermo (excepto cuando es usado en presencia de un marcapasos en funcionamiento).
- Bradicardia <50 latidos por minuto.
- Intervalo QTc $\geq$ 500 msec.
- Pacientes con FA permanente con una duración $\geq$ 6 meses (o duración desconocida) y cuando el médico ya no considera hacer más intentos de restablecer el ritmo sinusal.
- Condiciones hemodinámicas inestables.
- Historia de insuficiencia cardíaca pasada o actual o disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.
- Uso concomitante de inhibidores de CYP3A4 fuertes, tales como ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, nefazodona y ritonavir
- Uso concomitante de medicamentos o productos a base de hierbas que prolongan el intervalo QT y pueden incrementar el riesgo de *Torsade de Pointes*, tales como fenotiazínicos, cisapride, bepridil, antidepresivos tricíclicos, ciertos antibióticos macrólidos orales (tales como eritromicina) y antiarrítmicos de Clase I y III.

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



- Insuficiencia hepática severa.
- Pacientes con toxicidad hepática y pulmonar relacionada con el uso previo de amiodarona.
- Embarazo (Categoría X): Multaq® puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Multaq® está contraindicado en mujeres que están o pueden llegar a estar embarazadas. Si esta droga se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está tomando este medicamento, se debe advertir a la paciente sobre el peligro potencial para el feto.
- Mujeres en período de lactancia.
- Lactancia
- Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 mL/min).

Nuevas precauciones y advertencias:

- Pacientes que presentan fibrilación auricular (FA) permanente durante el tratamiento:

Un estudio clínico en pacientes con FA permanente (FA con una duración de por lo menos 6 meses) y factores de riesgo cardiovascular se suspendió tempranamente debido a un exceso de casos de muerte cardiovascular, ACV y hospitalización cardiovascular no programada. Se recomienda realizar un EKG por lo menos cada 6 meses mientras los pacientes están recibiendo Multaq®. Si los pacientes tratados con Multaq presentan FA permanente, se deberá suspender el tratamiento con Multaq®.

- Pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción sistólica del ventrículo izquierdo durante el tratamiento:

MULTAQ® está contraindicada en pacientes en condiciones hemodinámicas inestables, con historia de insuficiencia cardíaca pasada o actual o con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.

Se debe advertir a los pacientes para que consulten a su médico si desarrollan signos o síntomas de insuficiencia cardíaca, tales como incremento de peso, edema dependiente o incremento de la dificultad respiratoria. Si se desarrolla insuficiencia cardíaca el tratamiento con Multaq® debe ser discontinuado.

Se deberá hacer seguimiento a los pacientes para determinar la aparición de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo durante el tratamiento. Si sobreviene la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, se deberá suspender el tratamiento con Multaq®.

- Lesión hepática:

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

Lesión hepática hepatocelular, incluida falla hepática aguda que pone en riesgo la vida, se ha reportado en unos pocos pacientes tratados con Multaq® en la fase poscomercialización.

Se deberán practicar pruebas de función hepática antes del tratamiento con Multaq® y monitorearlas, después de una semana y después de un mes siguiente a la iniciación del tratamiento, cada mes por seis meses, en los meses 9 y 12, y periódicamente de allí en adelante.

Si los niveles de alaninoaminotransferasa (ALT) se encuentran elevados más de 3 veces por encima del límite superior de lo normal, se deberá determinar de nuevo la ALT. Si se confirma que los niveles están más de 3 veces por encima del límite superior de lo normal, se deberá suspender el tratamiento. Se continuará haciendo un seguimiento estrecho hasta la normalización de la ALT se investigará la causa probable, incluyendo aquellas causas relacionadas con la enfermedad cardíaca subyacente. Multaq® no deberá ser reiniciado en los pacientes en quienes no se haya encontrado una explicación para la lesión hepática observada diferente al tratamiento con Multaq®.

Se debe recomendar a los pacientes que reporten inmediatamente a su médico cualquier síntoma de lesión hepática potencial (como por ejemplo: anorexia, náuseas, vómito, fiebre, malestar general, cansancio, molestias abdominales en el cuadrante superior derecho, ictericia, orina oscura o prurito).

- Trastornos respiratorios:

Se han reportado casos de enfermedad pulmonar intersticial incluídas neumonitis y fibrosis pulmonar en la experiencia poscomercialización de Multaq. La aparición de disnea o tos no productiva puede estar relacionada con toxicidad pulmonar y los pacientes deberán someterse a cuidadosa evaluación clínica. Si se confirma la toxicidad pulmonar se deberá suspender el tratamiento.

- Hipocalemia e Hipomagnesemia con diuréticos reductores del potasio:

Se puede producir hipocalemia o hipomagnesemia con la administración concomitante de diuréticos reductores del potasio. Los niveles de potasio deben estar dentro del rango normal antes de la administración de Multaq® y mantenerse en el rango normal durante la administración de Multaq®. Como los medicamentos antiarrítmicos pueden ser ineficaces o pueden ser arritmogénicos en pacientes con hipopotasemia, cualquier deficiencia de potasio o magnesio debe ser corregida antes y durante la terapia.

- Prolongación del intervalo QT:

La acción farmacológica de dronedarona puede inducir cambios en el ECG tales como la prolongación moderada de QTc (Bazett) (relacionado con la repolarización prolongada). Estos cambios están relacionados con el efecto terapéutico y no reflejan toxicidad. Durante el tratamiento se recomienda seguimiento, incluyendo la realización de ECGs. Si el intervalo QTc Bazett es > 500 ms, se debe suspender Multaq®.

- Terapia de anticoagulación:

Los pacientes deberán estar adecuadamente anticoagulados. Cuando sea aplicable, se deberá vigilar estrechamente el INR después de iniciar dronedarona en pacientes que toman antagonistas de la vitamina K de acuerdo a la información para prescribir de estos medicamentos

- Incremento de la creatinina luego del inicio del tratamiento:

Los niveles de creatinina sérica se incrementan alrededor de 0,1 mg/dL luego del inicio del tratamiento con dronedarona. La elevación tiene un rápido inicio, alcanza una meseta luego de 7 días y es reversible luego de la discontinuación. Si se produce un incremento de la creatinina sérica y su meseta, este valor incrementado debe utilizarse como el nuevo nivel basal del paciente. Se demostró que el cambio en los niveles de creatinina es el resultado de una inhibición en la secreción tubular de creatinina, sin ningún efecto sobre la tasa de filtrado glomerular.

Durante la postcomercialización de Multaq® se ha informado de aumentos mayores de la creatinina después de la iniciación de la dronedarona. También se ha informado de algunos casos de aumento de nitrógeno ureico en sangre. En la mayoría de los casos los efectos parecen ser reversible al suspender el medicamento. Vigilar periódicamente la función renal.

- Mujeres con potencial procreativo:

Las mujeres premenopáusicas que no hayan sido sometidas a histerectomía u ooforectomía deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el uso de Multaq®. La dronedarona causó daños fetales en estudios con animales en dosis equivalentes a las recomendadas en humanos. Se debe asesorar a las mujeres con potencial procreativo sobre la elección del método anticonceptivo apropiado tomando en consideración sus condiciones médicas subyacentes y las preferencias del estilo de vida.

- Pacientes con enfermedad coronaria
- Ancianos

Se debe usar Multaq con precaución en pacientes ancianos ≥ 75 años con múltiples co-morbilidades.

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

- La modificación de indicaciones.
- La modificación de contraindicaciones.
- El Inserto actualizado según CCDSV6 de 30/09/2011 + EMA.
- La Información para prescribir actualizada según CCDSV6 de 30/09/2011 + EMA.

Nuevas Indicaciones: Multaq® está indicado para el mantenimiento del ritmo sinusal después de una cardioversión exitosa, en pacientes adultos clínicamente estables con fibrilación auricular paroxística o persistente y para reducir el riesgo de hospitalización cardiovascular en estos pacientes. Debido a su perfil de seguridad, Multaq sólo debe prescribirse después de que otras opciones alternativas de tratamiento hayan sido consideradas. Multaq no debe administrarse a pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo o en pacientes con episodios actuales o anteriores de insuficiencia cardíaca.

Nuevas Contraindicaciones: Multaq® está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o cualquiera de sus excipientes.
- Bloqueos AV de segundo o tercer grado, bloqueo completo de rama, bloqueo distal, disfunción del nodo sinusal, defectos de conducción auricular ó síndrome del nodo enfermo (excepto cuando es usado en presencia de un marcapasos en funcionamiento).
- Bradicardia < 50 latidos por minuto.
- Intervalo QTc ≥ 500 msec.
- Pacientes con FA permanente con una duración ≥ 6 meses (o duración desconocida) y cuando el médico ya no considera hacer más intentos de restablecer el ritmo sinusal.
- Condiciones hemodinámicas inestables.
- Historia de insuficiencia cardiaca pasada o actual o disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.
- Uso concomitante de inhibidores de CYP3A4 fuertes, tales como ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, nefazodona y ritonavir

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



- Uso concomitante de medicamentos o productos a base de hierbas que prolongan el intervalo QT y pueden incrementar el riesgo de *Torsade de Pointes*, tales como fenotiazínicos, cisapride, bepridil, antidepresivos tricíclicos, ciertos antibióticos macrólidos orales (tales como eritromicina) y antiarrítmicos de Clase I y III.
- Insuficiencia hepática severa.
- Pacientes con toxicidad hepática y pulmonar relacionada con el uso previo de amiodarona.
- Embarazo (Categoría X): Multaq® puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Multaq® está contraindicado en mujeres que están o pueden llegar a estar embarazadas. Si esta droga se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está tomando este medicamento, se debe advertir a la paciente sobre el peligro potencial para el feto.
- Mujeres en período de lactancia.
- Lactancia
- Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 mL/min).

Nuevas precauciones y advertencias:

- Pacientes que presentan fibrilación auricular (FA) permanente durante el tratamiento:

Un estudio clínico en pacientes con FA permanente (FA con una duración de por lo menos 6 meses) y factores de riesgo cardiovascular se suspendió tempranamente debido a un exceso de casos de muerte cardiovascular, ACV y hospitalización cardiovascular no programada. Se recomienda realizar un EKG por lo menos cada 6 meses mientras los pacientes están recibiendo Multaq®. Si los pacientes tratados con Multaq® presentan FA permanente, se deberá suspender el tratamiento con Multaq®.

- Pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción sistólica del ventrículo izquierdo durante el tratamiento:

Multaq® está contraindicada en pacientes en condiciones hemodinámicas inestables, con historia de insuficiencia cardíaca pasada o actual o con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.

Se debe advertir a los pacientes para que consulten a su médico si desarrollan signos o síntomas de insuficiencia cardíaca, tales como incremento de peso, edema dependiente o incremento de la dificultad respiratoria. Si se desarrolla insuficiencia cardíaca el tratamiento con Multaq® debe ser discontinuado.

Se deberá hacer seguimiento a los pacientes para determinar la aparición de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo durante el tratamiento. Si sobreviene la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, se deberá suspender el tratamiento con Multaq®.

- **Lesión hepática:**

Lesión hepática hepatocelular, incluida falla hepática aguda que pone en riesgo la vida, se ha reportado en unos pocos pacientes tratados con Multaq® en la fase poscomercialización.

Se deberán practicar pruebas de función hepática antes del tratamiento con Multaq® y monitorearlas, después de una semana y después de un mes siguiente a la iniciación del tratamiento, cada mes por seis meses, en los meses 9 y 12, y periódicamente de allí en adelante.

Si los niveles de alaninoaminotransferasa (ALT) se encuentran elevados más de 3 veces por encima del límite superior de lo normal, se deberá determinar de nuevo la ALT. Si se confirma que los niveles están más de 3 veces por encima del límite superior de lo normal, se deberá suspender el tratamiento. Se continuará haciendo un seguimiento estrecho hasta la normalización de la ALT se investigará la causa probable, incluyendo aquellas causas relacionadas con la enfermedad cardíaca subyacente. Multaq® no deberá ser reiniciado en los pacientes en quienes no se haya encontrado una explicación para la lesión hepática observada diferente al tratamiento con Multaq®.

Se debe recomendar a los pacientes que reporten inmediatamente a su médico cualquier síntoma de lesión hepática potencial (como por ejemplo: anorexia, náuseas, vómito, fiebre, malestar general, cansancio, molestias abdominales en el cuadrante superior derecho, ictericia, orina oscura o prurito).

- **Trastornos respiratorios:**

Se han reportado casos de enfermedad pulmonar intersticial incluídas neumonitis y fibrosis pulmonar en la experiencia poscomercialización de Multaq. La aparición de disnea o tos no productiva puede estar relacionada con toxicidad pulmonar y los pacientes deberán someterse a cuidadosa evaluación clínica. Si se confirma la toxicidad pulmonar se deberá suspender el tratamiento.

- **Hipocalemia e Hipomagnesemia con diuréticos reductores del potasio:**

Se puede producir hipocalcemia o hipomagnesemia con la administración concomitante de diuréticos reductores del potasio. Los niveles de potasio deben estar dentro del rango normal antes de la administración de Multaq® y mantenerse en el rango normal durante la administración de Multaq®. Como los medicamentos antiarrítmicos pueden ser ineficaces o pueden ser arritmogénicos en pacientes con hipopotasemia, cualquier deficiencia de potasio o magnesio debe ser corregida antes y durante la terapia.

- **Prolongación del intervalo QT:**

La acción farmacológica de dronedarona puede inducir cambios en el ECG tales como la prolongación moderada de QTc (Bazett) (relacionado con la repolarización prolongada). Estos cambios están relacionados con el efecto terapéutico y no reflejan toxicidad. Durante el tratamiento se recomienda seguimiento, incluyendo la realización de ECGs. Si el intervalo QTc Bazett es > 500 ms, se debe suspender Multaq®.

- **Terapia de anticoagulación:**

Los pacientes deberán estar adecuadamente anticoagulados. Cuando sea aplicable, se deberá vigilar estrechamente el INR después de iniciar dronedarona en pacientes que toman antagonistas de la vitamina K de acuerdo a la información para prescribir de estos medicamentos

- **Incremento de la creatinina luego del inicio del tratamiento:**

Los niveles de creatinina sérica se incrementan alrededor de 0,1 mg/dL luego del inicio del tratamiento con dronedarona. La elevación tiene un rápido inicio, alcanza una meseta luego de 7 días y es reversible luego de la discontinuación. Si se produce un incremento de la creatinina sérica y su meseta, este valor incrementado debe utilizarse como el nuevo nivel basal del paciente. Se demostró que el cambio en los niveles de creatinina es el resultado de una inhibición en la secreción tubular de creatinina, sin ningún efecto sobre la tasa de filtrado glomerular.

Durante la postcomercialización de Multaq® se ha informado de aumentos mayores de la creatinina después de la iniciación de la dronedarona. También se ha informado de algunos casos de aumento de nitrógeno ureico en sangre. En la mayoría de los casos los efectos parecen ser reversible al suspender el medicamento. Vigilar periódicamente la función renal.

- **Mujeres con potencial procreativo:**

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



Las mujeres premenopáusicas que no hayan sido sometidas a histerectomía u ooforectomía deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el uso de Multaq®. La dronedarona causó daños fetales en estudios con animales en dosis equivalentes a las recomendadas en humanos. Se debe asesorar a las mujeres con potencial procreativo sobre la elección del método anticonceptivo apropiado tomando en consideración sus condiciones médicas subyacentes y las preferencias del estilo de vida.

- Pacientes con enfermedad coronaria
- Ancianos

Se debe usar Multaq con precaución en pacientes ancianos ≥ 75 años con múltiples co-morbilidades.

3.3.4. ZANTAC INYECTABLE ZANTAC EFERVESCENTE 150 mg TABLETAS

Expediente : 19933 / 58453
Radicado : 12004799
Fecha : 2012/01/25
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

Cada ampolla por 2 mL contiene ranitidina clorhidrato equivalente a ranitidina base 50 mg.

Cada tableta contiene ranitidina clorhidrato equivalente a ranitidina base 150 mg.

Forma farmacéutica: Solución inyectable, tabletas efervescentes

Indicaciones: Tratamiento de úlcera gástrica y duodenal.

Contraindicaciones: Insuficiencia renal. Debe evitarse su administración durante el embarazo y la lactancia, a menos que sea esencial hacerlo. No debe administrarse a menores de seis (6) años de edad.

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 Indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones.
- Modificación de grupo etario.

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



- Inserto versión GDS42/IPI08 (15-AGO-2011).
- Información para prescribir versión GDS42/IPI08 (15-AGO-2011).

Nuevas Indicaciones:

Zantac Inyectable

- Adultos/adolescentes (12 años y mayores)
 - Úlcera duodenal.
 - Úlcera gástrica benigna.
 - Úlcera postoperatoria.
 - Esofagitis por reflujo.
 - Síndrome de Zollinger-Ellison.
 - Profilaxis de la ulceración ocasionada por estrés en pacientes gravemente enfermos.
 - Profilaxis de la hemorragia recurrente ocasionada por úlcera péptica.
 - Profilaxis del síndrome de Mendelson.
- Niños/Lactantes (1 mes a 11 años)*
 - Tratamiento de la úlcera péptica
 - Tratamiento de reflujo gastroesofágico, incluyendo esofagitis por reflujo y alivio de los síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico
 - Profilaxis de úlceras por estrés en pacientes severamente enfermos.

Zantac Efervescente 150 mg Tabletas

- Adultos/Adolescentes (12 años y mayores)
 - Úlcera duodenal y úlcera gástrica benigna, incluyendo aquella asociada con agentes antiinflamatorios no esteroides.
 - Prevención de úlceras duodenales asociadas con fármacos antiinflamatorios no esteroides (NSAID) (incluso aspirina), especialmente en los pacientes con antecedentes de úlcera péptica.
 - Úlcera duodenal asociada con infección por *Helicobacter pylori*.
 - Úlcera postoperatoria.
 - Esofagitis por reflujo.
 - Alivio sintomático en la enfermedad gastroesofágica por reflujo.
 - Síndrome de Zollinger-Ellison.
 - Dispepsia episódica crónica caracterizada por dolor (epigástrico o retroesternal) que se asocia con las comidas o perturbaciones del sueño, mas no con los trastornos citados anteriormente.
 - Profilaxis de la ulceración ocasionada por estrés en pacientes gravemente enfermos.
 - Profilaxis de la hemorragia recurrente ocasionada por úlcera péptica.
 - Profilaxis del síndrome de Mendelson.
- Niños/Lactantes (1 mes a 11 años)*
 - Tratamiento de úlcera péptica

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



- Tratamiento de reflujo gastroesofágico, incluyendo esofagitis por reflujo y alivio de los síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Nuevas Contraindicaciones: Los productos Zantac se contraindican en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la preparación.

Nuevas precauciones y advertencias:

- Zantac Inyectable:

Antes de comenzar la terapia en pacientes con úlcera gástrica, pacientes de edad madura o avanzada y con síntomas dispépticos nuevos o recientemente cambiados, se debe excluir la posibilidad de que exista alguna malignidad, ya que el tratamiento con Zantac podría enmascarar los síntomas del carcinoma gástrico. La ranitidina se excreta a través de los riñones, por lo cual se produce un aumento en las concentraciones plasmáticas del fármaco en aquellos pacientes con insuficiencia renal. Se deben realizar ajustes en la dosificación en Insuficiencia Renal. Se debe evitar la administración de Zantac en aquellos pacientes con antecedentes de porfiria aguda. Ciertos tipos de pacientes, como los de edad avanzada, los que padecen alguna enfermedad pulmonar crónica, diabetes o inmunodeficiencia, podrían estar en mayor riesgo de desarrollar neumonía adquirida en la comunidad. En raras ocasiones, han surgido comunicaciones de bradicardia asociada con la administración rápida de Zantac en inyección. Este trastorno suele presentarse en pacientes con factores predisponentes a perturbaciones del ritmo cardíaco. No se deben exceder las tasas de administración recomendadas. La administración intravenosa de antagonistas del receptor H_2 , a dosis superiores a las recomendadas, ha sido asociada con elevaciones en las concentraciones de enzimas hepáticas, cuando el tratamiento se ha extendido por más de cinco días.

- Zantac Efervescente 150 mg Tabletas:

Antes de comenzar la terapia en pacientes con úlcera gástrica, pacientes de edad madura o avanzada y con síntomas dispépticos nuevos o recientemente cambiados, se debe excluir la posibilidad de que exista alguna malignidad, ya que el tratamiento con Zantac podría enmascarar los síntomas del carcinoma gástrico. La ranitidina se excreta a través de los riñones, por lo cual se produce un aumento en las concentraciones plasmáticas del fármaco en aquellos pacientes con insuficiencia renal. Se deben realizar ajustes en la dosificación en Insuficiencia Renal. Se debe evitar la administración de Zantac en aquellos pacientes con antecedentes de porfiria aguda. Se recomienda instituir una vigilancia regular de los pacientes que toman fármacos antiinflamatorios no esteroides de manera concomitante con formulaciones orales Zantac,

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



especialmente en aquellos de edad avanzada y en los que tienen antecedentes de úlcera péptica. Ciertos tipos de pacientes, como los de edad avanzada, los que padecen alguna enfermedad pulmonar crónica, diabetes o inmunodeficiencia, podrían estar en mayor riesgo de desarrollar neumonía adquirida en la comunidad. Como las tabletas efervescentes de Zantac contienen aspartame, deben emplearse con precaución en aquellos pacientes con fenilketonuria. Las formulaciones Zantac en efervescentes contienen sodio. Por tanto, se debe tener cuidado al tratar a pacientes bajo dieta restringida en cuanto a sodio.

Embarazo y lactancia:

La ranitidina atraviesa la placenta y se excreta en la leche materna. Al igual que otros fármacos, Zantac sólo debe utilizarse durante lactancia si se considera esencial.

Nueva dosificación y grupo etario:

Información General:

Las tabletas efervescentes de Zantac deben colocarse en medio vaso de agua (con un mínimo de 75 mL), permitiendo que se disuelvan completamente antes de deglutirse. Agite el vaso si es necesario.

Las formulaciones Zantac en tabletas efervescentes contienen aspartame.

Poblaciones:

- Adultos/Adolescentes (12 años y mayores)

Formulaciones Orales:

Úlcera duodenal y úlcera gástrica benigna

Tratamiento agudo

El régimen de dosificación estándar para el tratamiento de la úlcera duodenal, o úlcera gástrica benigna, consiste en 150 mg, administrados dos veces al día, ó 300 mg administrados una vez en la noche. En la mayoría de los casos, la curación de la úlcera duodenal, o úlcera gástrica benigna, se produce en el transcurso de 4 semanas. En aquellos pacientes que no se encuentran completamente curados después de transcurrir las 4 semanas iniciales, de ordinario se logra la curación una vez que transcurren cuatro semanas adicionales.

En el tratamiento de la úlcera duodenal, la administración de 300 mg, dos veces al día y durante 4 semanas, produce como resultado tasas de curación superiores a las observadas con la administración de 150 mg de Zantac, dos veces al día, ó 300 mg administrados una vez en la noche, durante 4 semanas. No se ha establecido que el aumento en la dosificación se asocie con algún incremento en la incidencia de efectos adversos.

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



Tratamiento a largo plazo:

Para el tratamiento a largo plazo de la úlcera duodenal o úlcera gástrica benigna, el régimen usual de dosificación consiste en 150 mg administrados una vez en la noche.

El tabaquismo se asocia con un aumento en la tasa de recidiva de úlcera duodenal, por lo cual se debe advertir a los pacientes que dejen de fumar. En aquellos pacientes que no sigan esta advertencia, se puede administrar una dosis de 300 mg una vez en la noche, la cual es capaz de proporcionar un beneficio terapéutico adicional superior al régimen de dosificación de 150 mg.

Ulceración péptica asociada con AINEs:

Tratamiento agudo:

En aquellos pacientes que padecen úlceras que se presentan después de la terapia con agentes antiinflamatorios no esteroides (AINEs), o que se asocian con un uso continuo de fármacos antiinflamatorios no esteroides, es posible que sea necesario administrar un tratamiento con 150 mg, dos veces al día, ó 300 mg una vez en la noche, durante 8 - 12 semanas.

Profilaxis:

Para la prevención de úlceras duodenales asociadas con fármacos antiinflamatorios no esteroides, es posible administrar concomitantemente 150 mg de Zantac, dos veces al día, con la terapia a base de fármacos antiinflamatorios no esteroides.

Úlcera duodenal asociada con infección por *Helicobacter pylori*:

Es posible administrar 300 mg de Zantac, una vez en la noche, ó 150 mg de Zantac, dos veces al día, de manera concomitante con 750 mg de amoxicilina oral, administrados 3 veces al día, y 500 mg de metronidazol, administrados 3 veces al día, durante 2 semanas. La terapia con Zantac sólo debe continuarse durante 2 semanas adicionales. Este régimen de dosificación reduce significativamente la frecuencia de recurrencia de la úlcera duodenal.

Úlcera postoperatoria:

El régimen estándar de dosificación para tratar la úlcera postoperatoria consiste en 150 mg administrados dos veces al día.

En la mayoría de los casos se produce una curación en el transcurso de 4 semanas. En aquellos pacientes que no se encuentran curados totalmente después de transcurrir las cuatro semanas iniciales, de ordinario se logra la curación una vez que transcurren 4 semanas adicionales.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico:

Tratamiento agudo:

Para tratar la esofagitis por reflujo, se administran 150 mg, dos veces al día, ó 300 mg una vez en la noche, durante un período de hasta 8 semanas o, si es necesario, durante 12 semanas.

En aquellos pacientes que padecen esofagitis de grado moderado a severo, la dosis de Zantac puede aumentarse a 150 mg administrados 4 veces al día, durante un periodo de hasta 12 semanas.

Tratamiento a largo plazo:

Para el tratamiento a largo plazo de la esofagitis por reflujo, la dosis oral recomendada para adultos consiste en 150 mg, administrados dos veces al día.

Alivio sintomático:

Para el tratamiento de los síntomas asociados con la esofagitis por reflujo ácido, el régimen de dosificación recomendado es de 150 mg, administrados 2 veces al día, durante 2 semanas. Es posible continuar con este régimen de dosificación durante dos semanas adicionales en aquellos pacientes cuya respuesta inicial no sea adecuada.

Síndrome de Zollinger-Ellison:

El régimen de dosificación inicial para tratar el síndrome de Zollinger-Ellison es de 150 mg, administrados tres veces al día, pero es posible realizar titulaciones ascendentes en el mismo según sea necesario. Las dosis de hasta 6 g al día han demostrado ser bien toleradas.

Dispepsia episódica crónica:

Para los pacientes que padecen dispepsia episódica crónica, el régimen estándar de dosificación consiste en 150 mg, administrados dos veces al día, durante un período de hasta 6 semanas. Cualquier caso en que no se observe alguna respuesta, o que se presente alguna recurrencia poco tiempo después, debe ser motivo de estudio.

Profilaxis del síndrome de Mendelson:

Se deben administrar 150 mg 2 horas antes de la inducción de anestesia y, preferentemente, 150 mg la noche anterior. En forma alternativa, también se dispone de la formulación en inyección. En aquellas pacientes obstétricas en trabajo de parto, se deben administrar 150 mg cada 6 horas, pero si se requiere anestesia general, se recomienda administrar adicionalmente un antiácido sin partículas (p.ej., citrato de sodio).

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



Profilaxis de la hemorragia por estrés en pacientes gravemente enfermos, o profilaxis de la hemorragia recurrente en pacientes con hemorragias por ulceración péptica

150 mg administrados dos veces al día; una vez que comienza la alimentación oral, este régimen de dosificación puede sustituirse por una inyección.

Inyección:

La formulación Zantac en inyección puede administrarse como:

- Una inyección intravenosa lenta (durante 2 minutos) de 50 mg, diluídos a un volumen de 20 mL, durante 6 a 8 horas.
- Una infusión intravenosa intermitente, administrada a una velocidad de 25 mg/hora durante 2 horas, repetida a intervalos de 6 a 8 horas.
- Una inyección intramuscular de 50 mg administrados cada 6 a 8 horas.

Profilaxis del síndrome de Mendelson:

En la profilaxis del síndrome de Mendelson, se deben administrar 50 mg vía intramuscular, o mediante una inyección intravenosa lenta, de 45 a 60 minutos antes de la inducción de anestesia general.

Profilaxis de la hemorragia de ulceración por estrés:

Profilaxis de la hemorragia de ulceración por estrés en pacientes gravemente enfermos, o profilaxis de la hemorragia recurrente en pacientes con hemorragias por ulceración péptica

En la profilaxis de la hemorragia de ulceración por estrés en pacientes gravemente enfermos, o en la profilaxis de la hemorragia recurrente en pacientes con hemorragias por ulceración péptica, es posible continuar con la administración parenteral hasta que se inicie la alimentación oral. Los pacientes que aún se consideran en riesgo, pueden recibir un tratamiento posterior con Zantac 150 mg en tabletas, dos veces al día.

En la profilaxis de la hemorragia gastrointestinal superior de ulceración por estrés, en pacientes gravemente enfermos, podría ser preferible administrar una dosis preparadora de 50 mg, a través de una inyección I.V. lenta, seguida por una infusión I.V. continua de 0.125 - 0.250 mg/kg/hora.

- Niños/Lactantes (1 mes a 11 años)
Fórmulas orales:

- Úlcera Péptica:

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



Tratamiento agudo:

La dosis oral recomendada para el tratamiento de la úlcera péptica en niños, es de 4 mg/kg/día a 8 mg/kg/día, administrada en dos dosis divididas hasta un máximo de 300 mg de Zantac por día. Para aquellos pacientes con cicatrización incompleta, se indican 4 semanas adicionales de tratamiento, ya que la cicatrización usualmente ocurre dentro del lapso de 8 semanas de tratamiento.

- Reflujo gastroesofágico:

La dosis oral recomendada para el tratamiento del reflujo gastroesofágico en niños, es de 5 mg/kg/día a 10 mg/kg/día administrada como dos dosis divididas hasta un máximo de 600 mg de Zantac por día.

- Neonatos (menores de 1 mes)

No se ha establecido la seguridad y eficacia en neonatos.

Inyección:

Existen datos limitados acerca de la administración de ranitidina I.V. en niños. La Inyección de Zantac puede administrarse como una inyección I.V. lenta (en 2 min), hasta un máximo de 50 mg cada 6 a 8 horas. Esta recomendación está basada en los estudios clínicos en adultos y en los datos farmacocinéticos de los pacientes pediátricos.

Tratamiento agudo de úlcera péptica y de reflujo gastroesofágico:

La dosis I.V. recomendada para el tratamiento de úlcera péptica y reflujo gastroesofágico en niños, es de 2 mg/kg/día a 4 mg/kg/día administrada como dos a cuatro dosis divididas. Esta recomendación está basada en los estudios clínicos en adultos y en los datos farmacocinéticos de los pacientes pediátricos.

Profilaxis de úlcera por estrés en pacientes severamente enfermos:

La dosis I.V. recomendada para la profilaxis de la úlcera por estrés en pacientes severamente enfermos, es de 2 mg/kg/día a 6 mg/kg/día administrada como dos a cuatro dosis divididas. De manera alternativa, puede administrarse Zantac para la profilaxis de úlceras por estrés en pacientes severamente enfermos mediante infusión continua.

- Insuficiencia renal:

En aquellos pacientes que padecen insuficiencia renal (depuración de creatinina inferior a 50 mL/min), se producirá una acumulación de ranitidina, lo cual dará lugar a un aumento en las concentraciones plasmáticas. En estos

pacientes, se recomienda que la dosis oral diaria de Zantac sea de 150 mg, y que la formulación Zantac en inyección se administre a dosis de 25 mg.

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

- La modificación de Indicaciones.
- La modificación de contraindicaciones.
- La Modificación de grupo etario.
- El Inserto versión GDS42/IP108 (15-AGO-2011).
- La Información para prescribir versión GDS42/IP108 (15-AGO-2011).

Nuevas Indicaciones:

Zantac Inyectable

- **Adultos/adolescentes (12 años y mayores)**
 - Úlcera duodenal.
 - Úlcera gástrica benigna.
 - Úlcera postoperatoria.
 - Esofagitis por reflujo.
 - Síndrome de Zollinger-Ellison.
 - Profilaxis de la ulceración ocasionada por estrés en pacientes gravemente enfermos.
 - Profilaxis de la hemorragia recurrente ocasionada por úlcera péptica.
 - Profilaxis del síndrome de Mendelson.
- **Niños/Lactantes (1 mes a 11 años)***
 - Tratamiento de la úlcera péptica
 - Tratamiento de reflujo gastroesofágico, incluyendo esofagitis por reflujo y alivio de los síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico
 - Profilaxis de úlceras por estrés en pacientes severamente enfermos.

Zantac Efervescente 150 mg Tabletas

- **Adultos/Adolescentes (12 años y mayores)**
 - Úlcera duodenal y úlcera gástrica benigna, incluyendo aquella asociada con agentes antiinflamatorios no esteroides.

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



- Prevención de úlceras duodenales asociadas con fármacos antiinflamatorios no esteroides (NSAID) (incluso aspirina), especialmente en los pacientes con antecedentes de úlcera péptica.
 - Úlcera duodenal asociada con infección por *Helicobacter pylori*.
 - Úlcera postoperatoria.
 - Esofagitis por reflujo.
 - Alivio sintomático en la enfermedad gastroesofágica por reflujo.
 - Síndrome de Zollinger-Ellison.
 - Dispepsia episódica crónica caracterizada por dolor (epigástrico o retroesternal) que se asocia con las comidas o perturbaciones del sueño, mas no con los trastornos citados anteriormente.
 - Profilaxis de la ulceración ocasionada por estrés en pacientes gravemente enfermos.
 - Profilaxis de la hemorragia recurrente ocasionada por úlcera péptica.
 - Profilaxis del síndrome de Mendelson.
- Niños/Lactantes (1 mes a 11 años)*
- Tratamiento de úlcera péptica
 - Tratamiento de reflujo gastroesofágico, incluyendo esofagitis por reflujo y alivio de los síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Nuevas Contraindicaciones: Los productos Zantac se contraindican en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la preparación.

Nuevas precauciones y advertencias:

- Zantac Inyectable:

Antes de comenzar la terapia en pacientes con úlcera gástrica, pacientes de edad madura o avanzada y con síntomas dispépticos nuevos o recientemente cambiados, se debe excluir la posibilidad de que exista alguna malignidad, ya que el tratamiento con Zantac podría enmascarar los síntomas del carcinoma gástrico. La ranitidina se excreta a través de los riñones, por lo cual se produce un aumento en las concentraciones plasmáticas del fármaco en aquellos pacientes con insuficiencia renal. Se deben realizar ajustes en la dosificación en Insuficiencia Renal. Se debe evitar la administración de Zantac en aquellos pacientes con antecedentes de porfiria aguda. Ciertos tipos de pacientes, como los de edad avanzada, los que padecen alguna enfermedad pulmonar crónica, diabetes o inmunodeficiencia, podrían estar en mayor riesgo de desarrollar neumonía adquirida en la comunidad. En raras ocasiones, han

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



surgido comunicaciones de bradicardia asociada con la administración rápida de Zantac en inyección. Este trastorno suele presentarse en pacientes con factores predisponentes a perturbaciones del ritmo cardiaco. No se deben exceder las tasas de administración recomendadas. La administración intravenosa de antagonistas del receptor H_2 , a dosis superiores a las recomendadas, ha sido asociada con elevaciones en las concentraciones de enzimas hepáticas, cuando el tratamiento se ha extendido por más de cinco días.

- **Zantac Efervescente 150 mg Tabletas:**

Antes de comenzar la terapia en pacientes con úlcera gástrica, pacientes de edad madura o avanzada y con síntomas dispépticos nuevos o recientemente cambiados, se debe excluir la posibilidad de que exista alguna malignidad, ya que el tratamiento con Zantac podría enmascarar los síntomas del carcinoma gástrico. La ranitidina se excreta a través de los riñones, por lo cual se produce un aumento en las concentraciones plasmáticas del fármaco en aquellos pacientes con insuficiencia renal. Se deben realizar ajustes en la dosificación en Insuficiencia Renal. Se debe evitar la administración de Zantac en aquellos pacientes con antecedentes de porfiria aguda. Se recomienda instituir una vigilancia regular de los pacientes que toman fármacos antiinflamatorios no esteroides de manera concomitante con formulaciones orales Zantac, especialmente en aquellos de edad avanzada y en los que tienen antecedentes de úlcera péptica. Ciertos tipos de pacientes, como los de edad avanzada, los que padecen alguna enfermedad pulmonar crónica, diabetes o inmunodeficiencia, podrían estar en mayor riesgo de desarrollar neumonía adquirida en la comunidad. Como las tabletas efervescentes de Zantac contienen aspartame, deben emplearse con precaución en aquellos pacientes con fenilcetonuria. Las formulaciones Zantac en efervescentes contienen sodio. Por tanto, se debe tener cuidado al tratar a pacientes bajo dieta restringida en cuanto a sodio.

Embarazo y lactancia:

La ranitidina atraviesa la placenta y se excreta en la leche materna. Al igual que otros fármacos, Zantac sólo debe utilizarse durante lactancia si se considera esencial.

**Nueva dosificación y grupo etario:
Información General:**

Las tabletas efervescentes de Zantac deben colocarse en medio vaso de agua (con un mínimo de 75 mL), permitiendo que se disuelvan completamente antes de deglutirse. Agite el vaso si es necesario. Las formulaciones Zantac en tabletas efervescentes contienen aspartame.

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



Poblaciones:

- **Adultos/Adolescentes (12 años y mayores)**

Formulaciones Orales:

Úlcera duodenal y úlcera gástrica benigna

Tratamiento agudo

El régimen de dosificación estándar para el tratamiento de la úlcera duodenal, o úlcera gástrica benigna, consiste en 150 mg, administrados dos veces al día, ó 300 mg administrados una vez en la noche. En la mayoría de los casos, la curación de la úlcera duodenal, o úlcera gástrica benigna, se produce en el transcurso de 4 semanas. En aquellos pacientes que no se encuentran completamente curados después de transcurrir las 4 semanas iniciales, de ordinario se logra la curación una vez que transcurren cuatro semanas adicionales.

En el tratamiento de la úlcera duodenal, la administración de 300 mg, dos veces al día y durante 4 semanas, produce como resultado tasas de curación superiores a las observadas con la administración de 150 mg de Zantac, dos veces al día, ó 300 mg administrados una vez en la noche, durante 4 semanas. No se ha establecido que el aumento en la dosificación se asocie con algún incremento en la incidencia de efectos adversos.

Tratamiento a largo plazo:

Para el tratamiento a largo plazo de la úlcera duodenal o úlcera gástrica benigna, el régimen usual de dosificación consiste en 150 mg administrados una vez en la noche.

El tabaquismo se asocia con un aumento en la tasa de recidiva de úlcera duodenal, por lo cual se debe advertir a los pacientes que dejen de fumar. En aquellos pacientes que no sigan esta advertencia, se puede administrar una dosis de 300 mg una vez en la noche, la cual es capaz de proporcionar un beneficio terapéutico adicional superior al régimen de dosificación de 150 mg.

Ulceración péptica asociada con AINEs:

Tratamiento agudo:

En aquellos pacientes que padecen úlceras que se presentan después de la terapia con agentes antiinflamatorios no esteroides (AINEs), o que se asocian con un uso continuo de fármacos antiinflamatorios no esteroides, es posible que sea necesario administrar un tratamiento con 150 mg, dos veces al día, ó 300 mg una vez en la noche, durante 8 - 12 semanas.

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Profilaxis:

Para la prevención de úlceras duodenales asociadas con fármacos antiinflamatorios no esteroides, es posible administrar concomitantemente 150 mg de Zantac, dos veces al día, con la terapia a base de fármacos antiinflamatorios no esteroides.

Úlcera duodenal asociada con infección por *Helicobacter pylori*:

Es posible administrar 300 mg de Zantac, una vez en la noche, ó 150 mg de Zantac, dos veces al día, de manera concomitante con 750 mg de amoxicilina oral, administrados 3 veces al día, y 500 mg de metronidazol, administrados 3 veces al día, durante 2 semanas. La terapia con Zantac sólo debe continuarse durante 2 semanas adicionales. Este régimen de dosificación reduce significativamente la frecuencia de recurrencia de la úlcera duodenal.

Úlcera postoperatoria:

El régimen estándar de dosificación para tratar la úlcera postoperatoria consiste en 150 mg administrados dos veces al día.

En la mayoría de los casos se produce una curación en el transcurso de 4 semanas. En aquellos pacientes que no se encuentran curados totalmente después de transcurrir las cuatro semanas iniciales, de ordinario se logra la curación una vez que transcurren 4 semanas adicionales.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico:

Tratamiento agudo:

Para tratar la esofagitis por reflujo, se administran 150 mg, dos veces al día, ó 300 mg una vez en la noche, durante un período de hasta 8 semanas o, si es necesario, durante 12 semanas.

En aquellos pacientes que padecen esofagitis de grado moderado a severo, la dosis de Zantac puede aumentarse a 150 mg administrados 4 veces al día, durante un periodo de hasta 12 semanas.

Tratamiento a largo plazo:

Para el tratamiento a largo plazo de la esofagitis por reflujo, la dosis oral recomendada para adultos consiste en 150 mg, administrados dos veces al día.

Alivio sintomático:

Para el tratamiento de los síntomas asociados con la esofagitis por reflujo ácido, el régimen de dosificación recomendado es de 150 mg, administrados 2 veces al día, durante 2 semanas. Es posible continuar con este régimen de dosificación durante dos semanas adicionales en aquellos pacientes cuya respuesta inicial no sea adecuada.

Síndrome de Zollinger-Ellison:

El régimen de dosificación inicial para tratar el síndrome de Zollinger-Ellison es de 150 mg, administrados tres veces al día, pero es posible realizar titulaciones ascendentes en el mismo según sea necesario. Las dosis de hasta 6 g al día han demostrado ser bien toleradas.

Dispepsia episódica crónica:

Para los pacientes que padecen dispepsia episódica crónica, el régimen estándar de dosificación consiste en 150 mg, administrados dos veces al día, durante un período de hasta 6 semanas. Cualquier caso en que no se observe alguna respuesta, o que se presente alguna recurrencia poco tiempo después, debe ser motivo de estudio.

Profilaxis del síndrome de Mendelson:

Se deben administrar 150 mg 2 horas antes de la inducción de anestesia y, preferentemente, 150 mg la noche anterior. En forma alternativa, también se dispone de la formulación en inyección. En aquellas pacientes obstétricas en trabajo de parto, se deben administrar 150 mg cada 6 horas, pero si se requiere anestesia general, se recomienda administrar adicionalmente un antiácido sin partículas (p.ej., citrato de sodio).

Profilaxis de la hemorragia por estrés en pacientes gravemente enfermos, o profilaxis de la hemorragia recurrente en pacientes con hemorragias por ulceración péptica

150 mg administrados dos veces al día; una vez que comienza la alimentación oral, este régimen de dosificación puede sustituirse por una inyección.

Inyección:

La formulación Zantac en inyección puede administrarse como:

- Una inyección intravenosa lenta (durante 2 minutos) de 50 mg, diluïdos a un volumen de 20 mL, durante 6 a 8 horas.

- Una infusión intravenosa intermitente, administrada a una velocidad de 25 mg/hora durante 2 horas, repetida a intervalos de 6 a 8 horas.
- Una inyección intramuscular de 50 mg administrados cada 6 a 8 horas.

Profilaxis del síndrome de Mendelson:

En la profilaxis del síndrome de Mendelson, se deben administrar 50 mg vía intramuscular, o mediante una inyección intravenosa lenta, de 45 a 60 minutos antes de la inducción de anestesia general.

Profilaxis de la hemorragia de ulceración por estrés:

Profilaxis de la hemorragia de ulceración por estrés en pacientes gravemente enfermos, o profilaxis de la hemorragia recurrente en pacientes con hemorragias por ulceración péptica

En la profilaxis de la hemorragia de ulceración por estrés en pacientes gravemente enfermos, o en la profilaxis de la hemorragia recurrente en pacientes con hemorragias por ulceración péptica, es posible continuar con la administración parenteral hasta que se inicie la alimentación oral. Los pacientes que aún se consideran en riesgo, pueden recibir un tratamiento posterior con Zantac 150 mg en tabletas, dos veces al día.

En la profilaxis de la hemorragia gastrointestinal superior de ulceración por estrés, en pacientes gravemente enfermos, podría ser preferible administrar una dosis preparadora de 50 mg, a través de una inyección I.V. lenta, seguida por una infusión I.V. continua de 0.125 - 0.250 mg/kg/hora.

- Niños/Lactantes (1 mes a 11 años)
Fórmulas orales:
 - Úlcera Péptica:

Tratamiento agudo:

La dosis oral recomendada para el tratamiento de la úlcera péptica en niños, es de 4 mg/kg/día a 8 mg/kg/día, administrada en dos dosis divididas hasta un máximo de 300 mg de Zantac por día. Para aquellos pacientes con cicatrización incompleta, se indican 4 semanas adicionales de tratamiento, ya que la cicatrización usualmente ocurre dentro del lapso de 8 semanas de tratamiento.

- Reflujo gastroesofágico:

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



La dosis oral recomendada para el tratamiento del reflujo gastroesofágico en niños, es de 5 mg/kg/día a 10 mg/kg/día administrada como dos dosis divididas hasta un máximo de 600 mg de Zantac por día.

- Neonatos (menores de 1 mes)

No se ha establecido la seguridad y eficacia en neonatos.

Inyección:

Existen datos limitados acerca de la administración de ranitidina I.V. en niños. La Inyección de Zantac puede administrarse como una inyección I.V. lenta (en 2 min), hasta un máximo de 50 mg cada 6 a 8 horas. Esta recomendación está basada en los estudios clínicos en adultos y en los datos farmacocinéticos de los pacientes pediátricos.

Tratamiento agudo de úlcera péptica y de reflujo gastroesofágico:

La dosis I.V. recomendada para el tratamiento de úlcera péptica y reflujo gastroesofágico en niños, es de 2 mg/kg/día a 4 mg/kg/día administrada como dos a cuatro dosis divididas. Esta recomendación está basada en los estudios clínicos en adultos y en los datos farmacocinéticos de los pacientes pediátricos.

Profilaxis de úlcera por estrés en pacientes severamente enfermos:

La dosis I.V. recomendada para la profilaxis de la úlcera por estrés en pacientes severamente enfermos, es de 2 mg/kg/día a 6 mg/kg/día administrada como dos a cuatro dosis divididas. De manera alternativa, puede administrarse Zantac para la profilaxis de úlceras por estrés en pacientes severamente enfermos mediante infusión continua.

- Insuficiencia renal:

En aquellos pacientes que padecen insuficiencia renal (depuración de creatinina inferior a 50 mL/min), se producirá una acumulación de ranitidina, lo cual dará lugar a un aumento en las concentraciones plasmáticas. En estos pacientes, se recomienda que la dosis oral diaria de Zantac sea de 150 mg, y que la formulación Zantac en inyección se administre a dosis de 25 mg.

3.3.5. MONTELUKAST 10 mg TABLETAS CUBIERTAS

Expediente : 19989484
Radicado : 12005420
Fecha : 2012/01/26

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



Interesado : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada tableta cubierta contiene montelukast sódico equivalente a montelukast 10 mg.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Para la profilaxis y tratamiento crónico del asma, incluyendo la prevención de los síntomas durante el día y la noche, en adultos y niños mayores de 12 años. También para el tratamiento de pacientes asmáticos sensibles a la aspirina y para la prevención de la bronco constricción inducida por ejercicio. Alivio de los síntomas diurnos y nocturnos de la rinitis alérgica estacional.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al montelukast o a cualquiera de los componentes, embarazo y lactancia, niños menores de 12 años.

Advertencia: No es útil para el manejo del episodio agudo de asma.

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 indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones.
- Información para prescribir Versión 2 de enero 23 de 2012

Nuevas indicaciones: Profilaxis en 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 broncoconstricción inducida por el ejercicio. Para el alivio de los síntomas diurnos y nocturnos de la rinitis alérgica.

Nuevas contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. En niños menores de 2 años para esta forma farmacéutica. Embarazo y lactancia.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencia: No es útil para el manejo del episodio agudo de asma.

Precaución: Sí 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.

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



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

- La modificación de indicaciones.
- La modificación de contraindicaciones.
- La Información para prescribir Versión 2 de enero 23 de 2012

Nuevas indicaciones: Profilaxis en 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 broncoconstricción inducida por el ejercicio. Para el alivio de los síntomas diurnos y nocturnos de la rinitis alérgica.

Nuevas contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. En niños menores de 2 años para esta forma farmacéutica. Embarazo y lactancia.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias: No es útil para el manejo del episodio agudo de asma.

Precauciones: Sí 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.

3.3.6. MONTELUKAST 5 mg TABLETAS MASTICABLES

Expediente : 19989598
Radicado : 12004364
Fecha : 2012/01/24
Interesado : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada tableta masticable contiene Montelukast sódico equivalente a Montelukast 5 mg.

Forma farmacéutica: Tableta masticable

Indicaciones: Profilaxis, tratamiento crónico del asma, incluyendo la prevención de los síntomas durante el día y la noche, también para el tratamiento de pacientes asmáticos sensibles a la aspirina y para la prevención de la

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



broncoconstricción inducida por ejercicio. Alivio de los síntomas diurnos y nocturnos de la rinitis alérgica estacional.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes, crisis asmáticas o ataques agudos de asma, embarazo y lactancia, niños menores de 2 años.

Advertencia: No es útil para el manejo del episodio agudo de asma.

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 indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones.
- Información para prescribir Versión 2 de enero 19 de 2012.

Nuevas Indicaciones: Profilaxis y tratamiento crónico del asma, incluyendo la prevención de los síntomas durante el día y la noche, también para el tratamiento de pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico y para la prevención de la broncoconstricción inducida por el ejercicio. Además del alivio de los síntomas diurnos y nocturnos de la rinitis alérgica.

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. En niños menores de 2 años para esta forma farmacéutica. Embarazo y lactancia.

Nuevas precauciones y advertencias:

No es útil para el manejo del episodio agudo de asma.

Sí 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.

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

- La modificación de indicaciones.
- La modificación de contraindicaciones.
- La Información para prescribir Versión 2 de enero 19 de 2012.

Nuevas Indicaciones: Profilaxis y tratamiento crónico del asma, incluyendo la prevención de los síntomas durante el día y la noche, también para el tratamiento de pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico y para la prevención de la broncoconstricción inducida por

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





el ejercicio. Además del alivio de los síntomas diurnos y nocturnos de la rinitis alérgica.

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. En niños menores de 2 años para esta forma farmacéutica. Embarazo y lactancia.

Nuevas precauciones y advertencias:

No es útil para el manejo del episodio agudo de asma.

Sí 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.

3.3.7. MONTELUKAST 4 mg TABLETAS MASTICABLES

Expediente : 19990069
Radicado : 12005117
Fecha : 2012/01/25
Interesado : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada tableta masticable contiene montelukast sódico equivalente a montelukast 4 mg.

Forma farmacéutica: Tableta masticable

Indicaciones: Indicado en niños entre 2 a 5 años de edad para la profilaxis del tratamiento crónico del asma, incluyendo la prevención de los síntomas diurnos y nocturnos, también para el tratamiento de pacientes asmáticos sensibles a la aspirina. Para el alivio de los síntomas diurnos y nocturnos de la rinitis alérgica (estacional perenne).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes, en niños menores de 2 años para esta forma farmacéutica. Los pacientes con fenilcetourea no deben de consumir este producto, contiene aspartame que se metaboliza en fenilalanina.

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 Indicaciones.
- Información para prescribir versión 2 de enero 23 de 2012.

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



Nuevas Indicaciones: Profilaxis en 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 broncoconstricción inducida por el ejercicio. Para el alivio de los síntomas diurnos y nocturnos de la rinitis alérgica.

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

- La modificación de Indicaciones.
- La Información para prescribir versión 2 de enero 23 de 2012.

Nuevas Indicaciones: Profilaxis en 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 broncoconstricción inducida por el ejercicio. Para el alivio de los síntomas diurnos y nocturnos de la rinitis alérgica.

3.3.8. CIALIS® 5 mg

Expediente : 20007296
Radicado : 12005503
Fecha : 2012/01/26
Interesado : Eli Lilly Interamerica INC

Composición: Cada comprimido recubierto contiene tadalafilo 5 mg.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Cialis® está indicado para el tratamiento de la disfunción eréctil. Para que Cialis® sea efectivo es necesaria la estimulación sexual. El uso de Cialis® no está indicado en mujeres.

Contraindicaciones: En estudios clínicos, tadalafilo ha incrementado el efecto hipotensor de los nitratos, lo que se piensa es debido a la combinación de los efectos de tadalafilo y los nitratos sobre la vía óxido nítrico/guanosin monofosfato cíclico (GMPC). Por ello, tadalafilo está contraindicado en pacientes que estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico. No se debe administrar a pacientes con hipersensibilidad a tadalafilo o a cualquiera de sus excipientes. Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática severa.

Advertencias y precauciones especiales de empleo: Úsese solo por indicación y vigilancia médica. Embarazo y lactancia.

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 indicaciones.
- Inserto versión CDS03OCT v1.0 (24ENE12).

Nuevas Indicaciones:

1. Disfunción Eréctil
Cialis® está indicado para el tratamiento de la disfunción eréctil (DE).
2. Hiperplasia prostática benigna
Cialis® está indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la hiperplasia prostática benigna (BPH por sus siglas en inglés).
3. Disfunción eréctil e hiperplasia prostática benigna
Cialis® está indicado para el tratamiento de la DE y los signos y síntomas de la hiperplasia prostática benigna (DE/BPH).

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

3.3.9. ZALDIAR® TABLETAS

Expediente : 19925329
Radicado : 12002911
Fecha : 2012/01/18
Interesado : Grünenthal Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene clorhidrato de tramadol 37.5 mg + acetaminofen 325 mg.

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Analgésico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a sus componentes. Hipersensibilidad a los opioides, está contraindicado en caso de intoxicación aguda por hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides y otras drogas sicotrópicas. No debe

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



ser coadministrado en pacientes que reciben IMAOs o los han recibido en los 14 días previos a la indicación del medicamento. Pacientes con insuficiencia hepática.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.

Nuevas Indicaciones: Analgésico. Zaldiar® está indicado para el tratamiento sintomático de dolor moderado a severo.

Nuevas contraindicaciones: Hipersensibilidad al clorhidrato de tramadol, el paracetamol, el amarillo ocaso 3 o cualquiera de los excipientes del medicamento.

- Intoxicación aguda con alcohol, medicamentos hipnóticos, analgésicos de acción sobre el sistema nervioso central, opioides o medicamentos psicotrópicos.
- Zaldiar® no se debe administrar a pacientes que están recibiendo inhibidores de la monoaminoxidasa o que los recibieron en las últimas dos
- Deterioro hepático severo
- Epilepsia no controlada mediante un tratamiento.

Nuevas precauciones y advertencias:

- En adultos y adolescentes de 12 años o más no se debe exceder la dosis máxima de 8 tabletas de Zaldiar® para evitar la sobredosis inadvertida, se debe aconsejar a los pacientes no exceder la dosis recomendada y no utilizar de forma simultánea otro paracetamol (incluidos los de venta libre) o productos que contengan clorhidrato de tramadol sin la asesoría de un médico.
- No se recomienda utilizar Zaldiar® en presencia de insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <10 mL/min).
- No se debe utilizar Zaldiar® en pacientes con insuficiencia hepática grave. Los peligros de la sobredosis de paracetamol son mayores en pacientes con enfermedad hepática alcohólica no cirrótica. En los casos de insuficiencia hepática moderada se deberá considerar cuidadosamente la prolongación del tiempo entre dosis.
- No se recomienda utilizar Zaldiar® en pacientes con insuficiencia respiratoria grave.

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



- El clorhidrato de tramadol no es un sustituto apropiado para pacientes dependientes de los opioides. Aunque es un agonista opioide, el clorhidrato de tramadol no puede suprimir los síntomas de abstinencia de la morfina.
- Se han reportado convulsiones en pacientes tratados con clorhidrato de tramadol susceptibles a crisis epilépticas o que están tomando otros medicamentos que disminuyen el umbral de las crisis epilépticas, especialmente los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, analgésicos de acción sobre el sistema nervioso central o anestesia local. Los pacientes epilépticos controlados por un tratamiento o los pacientes susceptibles a crisis epilépticas se deberán tratar únicamente con Zaldiar® si existen circunstancias apremiantes.
- Se han reportado convulsiones en pacientes que reciben clorhidrato de tramadol a los niveles de dosis recomendados. El riesgo puede aumentar cuando las dosis de clorhidrato de tramadol exceden el límite superior de dosis recomendada.
- No se recomienda utilización simultánea de agonistas-antagonistas opioides (nalbuphina, buprenorfina, pentazocina).

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

- La modificación de indicaciones
- La modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.

Nuevas Indicaciones: Analgésico. Zaldiar® está indicado para el tratamiento sintomático de dolor moderado a severo.

Nuevas contraindicaciones: Hipersensibilidad al clorhidrato de tramadol, el paracetamol, el amarillo ocaso 3 o cualquiera de los excipientes del medicamento.

- Intoxicación aguda con alcohol, medicamentos hipnóticos, analgésicos de acción sobre el sistema nervioso central, opioides o medicamentos psicotrópicos.
- Zaldiar® no se debe administrar a pacientes que están recibiendo inhibidores de la monoaminoxidasa o que los recibieron en las últimas dos
- Deterioro hepático severo
- Epilepsia no controlada mediante un tratamiento.

Nuevas precauciones y advertencias:

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



- En adultos y adolescentes de 12 años o más no se debe exceder la dosis máxima de 8 tabletas de Zaldiar® para evitar la sobredosis inadvertida, se debe aconsejar a los pacientes no exceder la dosis recomendada y no utilizar de forma simultánea otro paracetamol (incluidos los de venta libre) o productos que contengan clorhidrato de tramadol sin la asesoría de un médico.
- No se recomienda utilizar Zaldiar® en presencia de insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <10 mL/min).
- No se debe utilizar Zaldiar® en pacientes con insuficiencia hepática grave. Los peligros de la sobredosis de paracetamol son mayores en pacientes con enfermedad hepática alcohólica no cirrótica. En los casos de insuficiencia hepática moderada se deberá considerar cuidadosamente la prolongación del tiempo entre dosis.
- No se recomienda utilizar Zaldiar® en pacientes con insuficiencia respiratoria grave.
- El clorhidrato de tramadol no es un sustituto apropiado para pacientes dependientes de opioides. Aunque es un agonista opioideo, el clorhidrato de tramadol no puede suprimir los síntomas de abstinencia de la morfina.
- Se han reportado convulsiones en pacientes tratados con clorhidrato de tramadol susceptibles a crisis epilépticas o que están tomando otros medicamentos que disminuyen el umbral de las crisis epilépticas, especialmente los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, analgésicos de acción sobre el sistema nervioso central o anestesia local. Los pacientes epilépticos controlados por un tratamiento o los pacientes susceptibles a crisis epilépticas se deberán tratar únicamente con Zaldiar® si existen circunstancias apremiantes.
- Se han reportado convulsiones en pacientes que reciben clorhidrato de tramadol a los niveles de dosis recomendados. El riesgo puede aumentar cuando las dosis de clorhidrato de tramadol exceden el límite superior de dosis recomendada.
- No se recomienda utilización simultánea de agonistas-antagonistas opioideos (nalbufina, buprenorfina, pentazocina).



3.3.10. NEOSALDINA TABLETAS NEOSALDINA SOLUCIÓN ORAL (GOTAS)

Expediente : 27674 / 39815
Radicado : 12002925
Fecha : 2012/01/18
Interesado : Grunenthal Colombiana S.A.

Composición:

Cada tableta contiene:

Dipirona.....300 mg
Mucato de isometepto..... 30 mg
Cafeína anhidra.....30 mg

Cada mililitro (aproximadamente 30 gotas) de la solución oral contiene:

Dipirona..... 300 mg
Clorhidrato de isometepto..... 50 mg
Cafeína anhidra.....30 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta / Solución oral

Indicaciones: Analgésico, antipirético, antiespasmódico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes. Antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a cualquier clase de analgésicos y antirreumáticos, úlcera péptica, insuficiencia hepática y/o renal, hemopatías, hipertensión, glaucoma, insuficiencia cardíaca y arterioesclerosis.

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 indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones.
- Información para prescribir CCDS versión 6057910

Nuevas indicaciones: Como analgésico y antiespasmódico, se indica para el tratamiento de diversos tipos de dolor de cabeza o dolor tipo cólico.

Nuevas contraindicaciones: Debido a la acción simpática vasoconstrictora que el isometepto puede causar, Neosaldina ® debe administrarse con cuidado a

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



pacientes hipertensos y está totalmente contraindicada en las crisis hipertensivas. Estado de hipersensibilidad e intolerancia a la dipirona o a los demás componentes de la fórmula del producto.

Presencia de discrasias sanguíneas o de determinadas enfermedades metabólicas, como porfiria o la deficiencia congénita de glucosa-6- fosfato-deshidrogenasa.

El uso de Neosaldina® se contraindica en alta dosificación por período prolongado sin supervisión médica.

Neosaldina® Gotas está contraindicado para niños con menos de 1 año, debido a la posibilidad de interferencia con la función renal.

Neosaldina® Tabletas está contraindicado para niños menores de 12 años.

Nuevas precauciones y advertencias:

Se recomienda que Neosaldina® se administre solamente bajo supervisión médica en niños mayores a 1 año de edad.

Pacientes en los que el sistema hematopoyético está debilitado (por ejemplo pacientes con terapia citostática) solamente deberán utilizar dipirona bajo supervisión médica y atento monitoreo de sus exámenes de laboratorio.

Se recomienda cautela en pacientes cuya presión arterial sistólica esté por debajo de 100 mmHg o cuya función circulatoria no sea constante (por ejemplo circulación debilitada asociada a infarto de miocardio, lesiones múltiples o choque circulatorio reciente).

Se recomienda cautela en pacientes con asma bronquial o infecciones respiratorias crónicas y pacientes hipersensibles a analgésicos y medicamentos antirreumáticos, (asma causada por analgésicos, intolerancia a analgésicos) y que son, por lo tanto, susceptibles a crisis de asma inducidas por medicamentos o choque anafiláctico ocasionado por dipirona.

Lo mismo se aplica a individuos que reaccionan a bebidas alcohólicas (incluso en pequeñas cantidades), estornudando, llorando, presentando rubor acentuado, como también a individuos con alergia a alimentos, pelo animal, tinturas de cabello y agentes preservativos. A pesar de que la intolerancia a analgésicos es extremadamente rara, el riesgo de choque es mayor después de la administración parenteral que por vía oral o rectal.

La administración de Neosaldina® en pacientes con amigdalitis o cualquier otra condición que afecte la boca y la garganta, debe ejercerse con cuidado

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



especial ya que la condición existente podrá enmascarar un síntoma previo de agranulocitosis (angina agranulocítica).

Atención diabéticos: Neosaldina® Tabletas contiene azúcar. Por lo tanto puede sustituirse por Neosaldina® Gotas, que no contiene azúcar.

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

- La modificación de indicaciones.
- La modificación de contraindicaciones.
- La Información para prescribir CCDS versión 6057910

Nuevas indicaciones: Como analgésico y antiespasmódico, se indica para el tratamiento de diversos tipos de dolor de cabeza o dolor tipo cólico.

Nuevas contraindicaciones: Debido a la acción simpática vasoconstrictora que el isometepto puede causar, Neosaldina® debe administrarse con cuidado a pacientes hipertensos y está totalmente contraindicada en las crisis hipertensivas. Estado de hipersensibilidad e intolerancia a la dipirona o a los demás componentes de la fórmula del producto.

Presencia de discrasias sanguíneas o de determinadas enfermedades metabólicas, como porfiria o la deficiencia congénita de glucosa-6-fosfato- deshidrogenasa.

El uso de Neosaldina® se contraindica en alta dosificación por período prolongado sin supervisión médica.

Neosaldina® Gotas está contraindicado para niños con menos de 1 año, debido a la posibilidad de interferencia con la función renal.

Neosaldina® Tabletas está contraindicado para niños menores de 12 años.

Nuevas precauciones y advertencias:

Se recomienda que Neosaldina® se administre solamente bajo supervisión médica en niños mayores a 1 año de edad.

Pacientes en los que el sistema hematopoyético está debilitado (por ejemplo pacientes con terapia citostática) solamente deberán utilizar

dipirona bajo supervisión médica y atento monitoreo de sus exámenes de laboratorio.

Se recomienda cautela en pacientes cuya presión arterial sistólica esté por debajo de 100 mmHg o cuya función circulatoria no sea constante (por ejemplo circulación debilitada asociada a infarto de miocardio, lesiones múltiples o choque circulatorio reciente).

Se recomienda cautela en pacientes con asma bronquial o infecciones respiratorias crónicas y pacientes hipersensibles a analgésicos y medicamentos antirreumáticos, (asma causada por analgésicos, intolerancia a analgésicos) y que son, por lo tanto, susceptibles a crisis de asma inducidas por medicamentos o choque anafiláctico ocasionado por dipirona.

Lo mismo se aplica a individuos que reaccionan a bebidas alcohólicas (incluso en pequeñas cantidades), estornudando, llorando, presentando rubor acentuado, como también a individuos con alergia a alimentos, pelo animal, tinturas de cabello y agentes preservativos. A pesar de que la intolerancia a analgésicos es extremadamente rara, el riesgo de choque es mayor después de la administración parenteral que por vía oral o rectal.

La administración de Neosaldina® en pacientes con amigdalitis o cualquier otra condición que afecte la boca y la garganta, debe ejercerse con cuidado especial ya que la condición existente podrá enmascarar un síntoma previo de agranulocitosis (angina agranulocítica).

Atención diabéticos: Neosaldina® Tabletas contiene azúcar. Por lo tanto puede sustituirse por Neosaldina® Gotas, que no contiene azúcar.

3.3.11. TRANSTEC 35 µg/h TRANSTEC 52.5 µg/h

Expediente : 19967651 / 19967652
Radicado : 12002923
Fecha : 2012/01/18
Interesado : Grünenthal Colombia S.A.

Composición:
Cada parche contiene 20 mg de buprenorfina.
Cada parche contiene 30 mg de buprenorfina.

Forma farmacéutica: Parche transdérmico.

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



Indicaciones: Dolor moderado a severo oncológico y dolor severo que no responda a analgésicos no opioides. Transec® no es idóneo para el tratamiento del dolor agudo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al principio activo buprenorfina o a cualquiera de los excipientes. En pacientes opioide-dependientes y en el tratamiento de abstinencia de narcóticos. Afecciones en las que la función y el centro respiratorio están gravemente dañadas o puedan estarlo. Pacientes que están recibiendo inhibidores de la MAO o que los hayan tomado en las dos últimas semanas. Pacientes que padezcan miastenia grave. Pacientes que padezcan delirium tremens.

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 indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones.
- Información para prescribir CCDS Versión 10.0.

Nuevas indicaciones: Dolor oncológico moderado a severo y dolor severo que no responda a los analgésicos no opioides.
Transtec® no es adecuado para el tratamiento del dolor agudo.

Nuevas contraindicaciones: Transtec® está contraindicado en:

- Hipersensibilidad conocida a la buprenorfina o a cualquiera de los excipientes
- En pacientes dependientes a los opioides y para el tratamiento de abstinencia por narcóticos.
- Condiciones en las cuales el centro y la función respiratoria se encuentren o pudieran deteriorarse gravemente.
- Pacientes que estén recibiendo inhibidores de la MAO o que los hayan tomado dentro de las últimas dos semanas
- Pacientes que sufren de miastenia gravis.
- Pacientes que sufren de delirium tremens.
- Embarazo.

Nuevas precauciones y advertencias:

Transtec® sólo debe de usarse con precaución particular en intoxicación aguda por alcohol, en trastornos convulsivos, en pacientes con traumatismo cráneo encefálico, pacientes en estado de shock, un nivel reducido de conciencia de origen incierto y aumento en la presión intracraneal sin posibilidades de ventilación.

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



La buprenorfina rara vez causa depresión respiratoria por lo que se debe tener cuidado cuando se trate a pacientes con función respiratoria deteriorada o pacientes que reciben medicamentos que puedan provocar depresión respiratoria.

La buprenorfina produce menor dependencia que los agonistas opioides puros. En estudios con voluntarios sanos y pacientes con Transtec®, las reacciones de abstinencia no se han observado. Sin embargo, después del uso a largo plazo de Transtec®, los síntomas de abstinencia similares a los ocurridos con otros opiáceos no pueden ser excluidos en su totalidad. Estos síntomas son: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y trastornos gastrointestinales.

En los pacientes que abusen de los opioides, la sustitución con buprenorfina puede evitar los síntomas de abstinencia, lo que puede resultar en algún abuso, por lo que se debe tener precaución cuando se prescriba a pacientes de los cuales se sospecha que tienen problemas de abuso de drogas.

La buprenorfina se metaboliza en el hígado. La intensidad y la duración del efecto pueden alterarse en pacientes con trastornos de la función hepática. Por lo tanto tales pacientes deben ser supervisados cuidadosamente durante el tratamiento con Transtec®

Como Transtec® no se ha estudiado en pacientes menores de 18 años, el uso de este medicamento en pacientes por debajo de esta edad no está recomendado.

Pacientes con fiebre / calor externo:

La fiebre y la presencia de calor pueden aumentar la permeabilidad de la piel. Teóricamente en tales situaciones las concentraciones séricas de buprenorfina pueden elevarse durante el tratamiento con Transtec®. Por lo tanto en el tratamiento con Transtec®, se debe prestar atención al aumento de la posibilidad de reacciones a los opioides en pacientes con fiebre o en aquellos con una temperatura cutánea elevada debido a otras causas.

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

- La modificación de indicaciones.
- La modificación de contraindicaciones.
- La Información para prescribir CCDS Versión 10.0.

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

Nuevas indicaciones: Dolor oncológico moderado a severo y dolor severo que no responda a los analgésicos no opioides.

Transtec® no es adecuado para el tratamiento del dolor agudo.

Nuevas contraindicaciones: Transtec® está contraindicado en:

- Hipersensibilidad conocida a la buprenorfina o a cualquiera de los excipientes
- En pacientes dependientes a los opioides y para el tratamiento de abstinencia por narcóticos.
- Condiciones en las cuales el centro y la función respiratoria se encuentren o pudieran deteriorarse gravemente.
- Pacientes que estén recibiendo inhibidores de la MAO o que los hayan tomado dentro de las últimas dos semanas
- Pacientes que sufren de miastenia gravis.
- Pacientes que sufren de delirium tremens.
- Embarazo.

Nuevas precauciones y advertencias:

Transtec® sólo debe de usarse con precaución particular en intoxicación aguda por alcohol, en trastornos convulsivos, en pacientes con traumatismo cráneo encefálico, pacientes en estado de shock, un nivel reducido de conciencia de origen incierto y aumento en la presión intracraneal sin posibilidades de ventilación.

La buprenorfina rara vez causa depresión respiratoria por lo que se debe tener cuidado cuando se trate a pacientes con función respiratoria deteriorada o pacientes que reciben medicamentos que puedan provocar depresión respiratoria.

La buprenorfina produce menor dependencia que los agonistas opioides puros. En estudios con voluntarios sanos y pacientes con Transtec®, las reacciones de abstinencia no se han observado. Sin embargo, después del uso a largo plazo de Transtec®, los síntomas de abstinencia similares a los ocurridos con otros opiáceos no pueden ser excluidos en su totalidad. Estos síntomas son: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y trastornos gastrointestinales.

En los pacientes que abusen de los opioides, la sustitución con buprenorfina puede evitar los síntomas de abstinencia, lo que puede resultar en algún abuso, por lo que se debe tener precaución cuando se prescriba a pacientes de los cuales se sospecha que tienen problemas de abuso de drogas.

La buprenorfina se metaboliza en el hígado. La intensidad y la duración del efecto pueden alterarse en pacientes con trastornos de la función hepática. Por lo tanto tales pacientes deben ser supervisados cuidadosamente durante el tratamiento con Transtec®

Como Transtec® no se ha estudiado en pacientes menores de 18 años, el uso de este medicamento en pacientes por debajo de esta edad no esta recomendado.

Pacientes con fiebre / calor externo:

La fiebre y la presencia de calor pueden aumentar la permeabilidad de la piel. Teóricamente en tales situaciones las concentraciones séricas de buprenorfina pueden elevarse durante el tratamiento con Transtec®. Por lo tanto en el tratamiento con Transtec®, se debe prestar atención al aumento de la posibilidad de reacciones a los opioides en pacientes con fiebre o en aquellos con una temperatura cutánea elevada debido a otras causas.

3.3.12. MIRAVELLE SUAVE TABLETAS MIRAVELLE TABLETAS

Expediente : 19904373 / 19904374
Radicado : 12002919
Fecha : 2012/01/18
Interesado : Grünenthal Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 150 microgramos de desogestrel y 20 microgramos de etinilestradiol.

Cada tableta recubierta contiene 150 microgramos de desogestrel y 30 microgramos de etinilestradiol.

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Anticonceptivo oral.

Contraindicaciones: Embarazo, lactancia, precaución en pacientes con problemas cardiacos, renales, hepáticos, asma, epilepsia, migraña, personas con desordenes mentales, antecedentes de tromboflebitis.

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

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



- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones.
- Información para prescribir CCDS v 5.0.

Nuevas indicaciones: Anticoncepción oral.

Nuevas contraindicaciones: Los anticonceptivos orales combinados no se deben tomar en ninguna de las siguientes condiciones. Si aparece alguna de éstas durante la primera vez que se utilizan anticonceptivos orales, el uso de estos últimos deberá interrumpirse inmediatamente.

- Trombosis venosa presente o en el historial médico (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar)
- Trombosis arterial presente o en el historial médico (e.g. accidente cerebrovascular, infarto de miocardio) o condiciones prodrómicas (e.g. angina pectoris y ataque isquémico transitorio).
- Presencia de un factor de riesgo grave o múltiple para trombosis arterial.
- Diabetes mellitus con síntomas vasculares
- Hipertensión grave
- Predisposición hereditaria o adquirida para trombosis venosa o arterial, como resistencia a APC, deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, hiperhomocisteinemia y anticuerpos-antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipinas, anticoagulantes lúpicos).
- Presencia o historial de enfermedad hepática grave mientras que los valores de la función hepática no regresen a lo normal.
- Presencia o historial de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Cáncer de mama conocido, pasado o sospechoso.
- Tumores malignos de influencia de esteroides sexuales conocidos o sospechosos
- Sangrado vaginal no diagnosticado
- Amenorrea no explicada
- Historial de migraña con síntomas neurológicos focales
- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes de tabletas recubiertas Miravelle® o Miravelle® Suave.

Nuevas precauciones y advertencias:

Si está presente una de las condiciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación, se debe considerar evaluar las ventajas de tomar anticonceptivos orales en contra de los posibles riesgos en cada individuo y discutirse con la mujer antes de que decida tomar o no pastillas anticonceptivas. Si ocurre o empeora alguno de estos factores de riesgo, se

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



debe indicar a la mujer que consulte a su médico, quien deberá entonces decidir si el uso de pastillas anticonceptivas se debe discontinuar.

1. Trastornos circulatorios:

Estudios epidemiológicos indican una relación entre el uso de pastillas anticonceptivas y un aumento en el riesgo de trombosis arterial y enfermedad tromboembólica, como infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.

El uso de algunos anticonceptivos orales combinados conlleva un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (VTE, por sus siglas en inglés) comparado con la no utilización de los mismos. El aumento de riesgo de VTE es mayor durante el primer año en que la mujer utiliza un anticonceptivo oral combinado. Este aumento del riesgo es menor que el riesgo de VTE asociado al embarazo, estimándose en 60 casos por cada 100,000 embarazos. El VTE es mortal en el 1-2 % de los casos.

En varios estudios epidemiológicos se ha encontrado que las mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados con etinilestradiol, principalmente con una dosis de 30 µg, y un progestágeno como desogestrel tienen un mayor riesgo de VTE en comparación con quienes utilizan anticonceptivos orales combinados con menos de 50 µg de etinilestradiol y el progestágeno levonorgestrel.

Para marcas que contienen 30 µg de etinilestradiol combinado con desogestrel o gestodeno en comparación con las que contienen menos de 50 µg de etinilestradiol y levonorgestrel, el riesgo relativo general de VTE ha sido estimado en un rango entre 1.5 y 2.0. La incidencia de VTE para anticonceptivos orales combinados que contienen levonorgestrel con menos de 50 µg de etinilestradiol es aproximadamente 20 casos por 100,000 mujeres-años de uso. Para Miraville® o Miraville® Suave la incidencia es aproximadamente 30-40 casos por 100,000 mujeres-años de uso, I.E. 10-20 casos adicionales por 100,000 mujeres-años de uso. El impacto del riesgo relativo en el número de casos adicionales sería mayor en mujeres durante el primer año en que hubieran utilizado un anticonceptivo oral combinado cuando el riesgo para VTE con todos los anticonceptivos orales combinados es más alto.

Para los anticonceptivos orales combinados que contienen desogestrel o gestodeno con 20 µg de etinilestradiol, los datos epidemiológicos no sugieren un menor riesgo de VTE que los que contienen 30 µg de etinilestradiol.

Se debe tomar en cuenta toda esta información al prescribir este anticonceptivo oral combinado. Cuando se proporciona asesoría sobre la elección de un

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

método(s) anticonceptivo(s), se deberá tomar en cuenta toda la información anterior.

La trombosis en otros vasos sanguíneos se ha reportado muy raramente en usuarias de pastillas anticonceptivas, E.G., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinales. No existe un consenso acerca de si la ocurrencia de estos casos está relacionada con el uso de pastillas anticonceptivas.

Los síntomas de trombosis venosa o arterial pueden incluir:

- Dolor de pierna unilateral inusual y/o hinchazón
- Dolor repentino grave en el pecho, irradie o no al brazo izquierdo
- Repentina dificultad para respirar

Tromboembólica, como infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.

El uso de algunos anticonceptivos orales combinados conlleva un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (VTE, por sus siglas en inglés) comparado con la no utilización de los mismos. El aumento de riesgo de VTE es mayor durante el primer año en que la mujer utiliza un anticonceptivo oral combinado. Este aumento del riesgo es menor que el riesgo de VTE asociado al embarazo, estimándose en 60 casos por cada 100,000 embarazos. El VTE es mortal en el 1-2 % de los casos.

En varios estudios epidemiológicos se ha encontrado que las mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados con etinilestradiol, principalmente con una dosis de 30 µg, y un progestágeno como desogestrel tienen un mayor riesgo de VTE en comparación con quienes utilizan anticonceptivos orales combinados con menos de 50 µg de etinilestradiol y el progestágeno levonorgestrel.

Para marcas que contienen 30 µg de etinilestradiol combinado con desogestrel o gestodeno en comparación con las que contienen menos de 50 µg de etinilestradiol y levonorgestrel, el riesgo relativo general de VTE ha sido estimado en un rango entre 1.5 y 2.0. La incidencia de VTE para anticonceptivos orales combinados que contienen levonorgestrel con menos de 50 µg de etinilestradiol es aproximadamente 20 casos por 100,000 mujeres-años de uso. Para Miravelle® o Miravelle® Suave la incidencia es aproximadamente 30-40 casos por 100,000 mujeres-años de uso, I.E. 10-20 casos adicionales por 100,000 mujeres-años de uso. El impacto del riesgo relativo en el número de casos adicionales sería mayor en mujeres durante el primer año en que hubieran utilizado un anticonceptivo oral combinado cuando el riesgo para VTE con todos los anticonceptivos orales combinados es más alto.

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



Para los anticonceptivos orales combinados que contienen desogestrel o gestodeno con 20 µg de etinilestradiol, los datos epidemiológicos no sugieren un menor riesgo de VTE que los que contienen 30 µg de etinilestradiol.

Se debe tomar en cuenta toda esta información al prescribir este anticonceptivo oral combinado. Cuando se proporciona asesoría sobre la elección de un método(s) anticonceptivo(s), se deberá tomar en cuenta toda la información anterior.

La trombosis en otros vasos sanguíneos se ha reportado muy raramente en usuarias de pastillas anticonceptivas, E.G., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinales. No existe un consenso acerca de si la ocurrencia de estos casos está relacionada con el uso de pastillas anticonceptivas.

Los síntomas de trombosis venosa o arterial pueden incluir:

- Dolor de pierna unilateral inusual y/o hinchazón
- Dolor repentino grave en el pecho, irradie o no al brazo izquierdo
- Repentina dificultad para respirar
- Repentino inicio de tos
- Dolor de cabeza prolongado, severo, inusual
- Repentina pérdida de visión parcial o completa
- Diplopía
- Dificultad para hablar
- Vértigo
- Colapso con o sin convulsión focal
- Debilidad o adormecimiento muy marcado que afecta repentinamente un lado o una parte del cuerpo
- Trastornos motores
- Abdomen agudo

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de COC aumenta con:

- Edad
- Antecedentes familiares (tromboembolia venosa en uno de los hermanos o padres a una edad relativamente joven). Si se sospecha que hay predisposición hereditaria, es conveniente remitir a la mujer para que sea examinada por un especialista para que la asesore antes de decidir respecto al uso de cualquier COC.
- Largo período de inmovilización, cirugía mayor, alguna cirugía de piernas, o traumatismo importante. En estas situaciones se aconseja discontinuar el uso de la píldora (en el caso de cirugía electiva por lo menos cuatro semanas de anticipación) y no reiniciar hasta dos

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



semanas después de la completa movilización. Se deberá considerar tratamiento antitrombótico.

- Obesidad (índice de masa corporal mayor a 30 kg/m²).
- No hay consenso en torno al posible rol de las venas varicosas y tromboflebitis superficial en el inicio o progresión de la trombosis venosa.

El riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales en usuarias de COC aumenta con:

- Edad
- Tabaquismo (se debe indicar a las mujeres mayores de 35 años de edad que eviten fumar si desean utilizar un COC)
- Dislipoproteinemia
- Hipertensión
- Valvulopatía
- Fibrilación auricular

La presencia de un factor de riesgo grave o de múltiples factores de riesgo para enfermedad venosa o arterial, respectivamente, pueden también constituir una contraindicación. Se deberá tomar en cuenta de igual manera la posibilidad de terapia anticoagulante. Las usuarias de COC deberán tener la instrucción específica de consultar a su médico en caso de presentar posibles síntomas de trombosis. En caso de trombosis sospechosa o confirmada, se deberá discontinuar el uso de COC. Se deberá iniciar con un método anticonceptivo adecuado debido a la teratogenicidad de la terapia anticoagulante (cumarinas). Se deberá tomar en cuenta el aumento en el riesgo de tromboembolia durante el periodo de post parto.

Otras condiciones médicas que han sido relacionadas con trastornos circulatorios incluyen diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y la anemia drepanocítica.

Un aumento en la frecuencia o gravedad de la migraña durante el uso de píldoras anticonceptivas (que puede ser prodrómico de una condición cerebrovascular) puede llevar a considerar su discontinuación inmediata.

3. Tumores

- Cérvix:

En algunos estudios epidemiológicos se ha reportado un aumento en el riesgo de cáncer cervicouterino en usuarias de largo plazo de píldoras anticonceptivas, pero no ha sido suficientemente aclarado en qué grado este

hallazgo puede estar influenciado por efectos de comportamiento sexual y otros factores como el virus de papiloma humano (HPV, por sus siglas en inglés).

- Mama:

Un meta-análisis de 54 estudios epidemiológicos ha mostrado que las mujeres que utilizan pastillas anticonceptivas tienen un ligero aumento del riesgo ($R = 1.24$) de ser diagnosticadas con cáncer de mama. Este aumento en el riesgo disminuye gradualmente durante los 10 años siguientes después de interrumpir el uso de píldoras anticonceptivas. Dado que el cáncer de mama es una condición rara en mujeres de menos de 40 años de edad, el aumento en el número de casos diagnosticados de cáncer de mama en usuarias actuales y anteriores de píldoras anticonceptivas es bajo en comparación con el riesgo de padecer cáncer de mama durante toda su vida. Estos estudios no presentan evidencias de una relación causal. El patrón observado de un aumento en el riesgo puede deberse a un diagnóstico precedente de cáncer de mama en usuarias de píldoras anticonceptivas, los efectos biológicos de éstas, o una combinación de ambas cosas. Los casos diagnosticados de cáncer de mama en usuarias de pastillas anticonceptivas tienen una tendencia a ser menos avanzado clínicamente en comparación con los casos diagnosticados de cáncer de mama en no usuarias.

- Hígado:

En raras ocasiones se han reportado casos de tumores hepáticos benignos, y en casos todavía más raros tumores hepáticos malignos en usuarias de píldoras anticonceptivas. En casos aislados, estos tumores han conducido a hemorragias intraabdominales potencialmente mortales. Un tumor hepático deberá tomarse en cuenta como un diagnóstico diferencial cuando ocurre dolor grave en el abdomen superior, en caso de hepatomegalia o cuando haya signos de hemorragia intraabdominal en mujeres que toman píldoras anticonceptivas. Los estudios han demostrado un aumento en el riesgo de carcinoma hepático durante la administración de largo plazo de COCs; sin embargo, la ocurrencia de este tumor es extremadamente rara.

4. Otras condiciones

Las mujeres con hipertrigliceridemia o disposición hereditaria para esta condición pueden tener un mayor riesgo de pancreatitis cuando toman pastillas anticonceptivas.

Aunque se ha reportado un ligero incremento de la presión arterial en muchas de las mujeres que toman píldoras anticonceptivas, los aumentos clínicamente significativos son raros. No se ha establecido una relación sistemática entre el uso de la píldora anticonceptiva y la hipertensión clínica. Si durante el uso de

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



una píldora anticonceptiva en el caso de hipertensión preexistente, los valores de presión arterial constantemente elevados o un aumento significativo en la presión arterial no responden de manera adecuada al tratamiento antihipertensivo, se debe suspender la administración de la píldora anticonceptiva. En donde se considere apropiado, se podrá reanudar la píldora anticonceptiva si se pueden alcanzar valores de normotensión con terapia antihipertensiva.

Se ha reportado que se pueden presentar las siguientes condiciones o que se han agravado tanto durante el embarazo como con el uso de pastillas anticonceptivas, pero la evidencia de una relación con el uso de esta últimas no es concluyente: ictericia y/o picazón relacionado con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida del oído debido a la otosclerosis.

Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden requerir la discontinuación de las pastillas anticonceptivas hasta que se hayan normalizado los parámetros correspondientes. En caso de una recurrencia de ictericia colestásica y/o prurito relacionado con colestasis, que se hayan presentado en las fases tempranas del embarazo o con el uso previo de hormonas sexuales, se requiere la interrupción del uso de las pastillas anticonceptivas.

Aunque las píldoras anticonceptivas pueden afectar la resistencia periférica a la insulina o la tolerancia a la glucosa no hay ninguna indicación de que sea necesario cambiar el régimen terapéutico en las pacientes diabéticas que toman píldoras anticonceptivas. Sin embargo, deben ser observadas cuidadosamente mientras las usen.

La enfermedad de Crohn, depresión endógena, epilepsia y colitis ulcerosa han sido relacionadas con el uso de pastillas anticonceptivas del tipo combinado. Ocasionalmente puede aparecer cloasma, en particular, en mujeres con un historial clínico de cloasma durante el embarazo. Las mujeres con tendencia a desarrollar cloasma deberán evitar exponerse al sol y a la radiación ultravioleta durante el uso de pastillas anticonceptivas.

Una tableta de Miravelle® o Miravelle® Suave contiene 67.7 mg de lactosa. Las pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

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

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



- La modificación de indicaciones.
- La modificación de contraindicaciones.
- La Información para prescribir CCDS v 5.0.

Nuevas indicaciones: Anticoncepción oral.

Nuevas contraindicaciones: Los anticonceptivos orales combinados no se deben tomar en ninguna de las siguientes condiciones. Si aparece alguna de éstas durante la primera vez que se utilizan anticonceptivos orales, el uso de estos últimos deberá interrumpirse inmediatamente.

- Trombosis venosa presente o en el historial médico (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar)
- Trombosis arterial presente o en el historial médico (e.g. accidente cerebrovascular, infarto de miocardio) o condiciones prodrómicas (e.g. angina pectoris y ataque isquémico transitorio).
- Presencia de un factor de riesgo grave o múltiple para trombosis arterial.
- Diabetes mellitus con síntomas vasculares
- Hipertensión grave
- Predisposición hereditaria o adquirida para trombosis venosa o arterial, como resistencia a APC, deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, hiperhomocisteinemia y anticuerpos-antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipinas, anticoagulantes lúpicos).
- Presencia o historial de enfermedad hepática grave mientras que los valores de la función hepática no regresen a lo normal.
- Presencia o historial de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Cáncer de mama conocido, pasado o sospechoso.
- Tumores malignos de influencia de esteroides sexuales conocidos o sospechosos
- Sangrado vaginal no diagnosticado
- Amenorrea no explicada
- Historial de migraña con síntomas neurológicos focales
- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes de tabletas recubiertas Miravelle® o Miravelle® Suave.

Nuevas precauciones y advertencias:

Si está presente una de las condiciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación, se debe considerar evaluar las ventajas de tomar anticonceptivos orales en contra de los posibles riesgos en cada individuo y discutirse con la mujer antes de que decida tomar o no pastillas anticonceptivas. Si ocurre o empeora alguno de estos factores

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



de riesgo, se debe indicar a la mujer que consulte a su médico, quien deberá entonces decidir si el uso de pastillas anticonceptivas se debe discontinuar.

1. Trastornos circulatorios:

Estudios epidemiológicos indican una relación entre el uso de pastillas anticonceptivas y un aumento en el riesgo de trombosis arterial y enfermedad tromboembólica, como infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.

El uso de algunos anticonceptivos orales combinados conlleva un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (VTE, por sus siglas en inglés) comparado con la no utilización de los mismos. El aumento de riesgo de VTE es mayor durante el primer año en que la mujer utiliza un anticonceptivo oral combinado. Este aumento del riesgo es menor que el riesgo de VTE asociado al embarazo, estimándose en 60 casos por cada 100,000 embarazos. El VTE es mortal en el 1-2 % de los casos.

En varios estudios epidemiológicos se ha encontrado que las mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados con etinilestradiol, principalmente con una dosis de 30 µg, y un progestágeno como desogestrel tienen un mayor riesgo de VTE en comparación con quienes utilizan anticonceptivos orales combinados con menos de 50 µg de etinilestradiol y el progestágeno levonorgestrel.

Para marcas que contienen 30 µg de etinilestradiol combinado con desogestrel o gestodeno en comparación con las que contienen menos de 50 µg de etinilestradiol y levonorgestrel, el riesgo relativo general de VTE ha sido estimado en un rango entre 1.5 y 2.0. La incidencia de VTE para anticonceptivos orales combinados que contienen levonorgestrel con menos de 50 µg de etinilestradiol es aproximadamente 20 casos por 100,000 mujeres-años de uso. Para Miravelle® o Miravelle® Suave la incidencia es aproximadamente 30-40 casos por 100,000 mujeres-años de uso, I.E. 10-20 casos adicionales por 100,000 mujeres-años de uso. El impacto del riesgo relativo en el número de casos adicionales sería mayor en mujeres durante el primer año en que hubieran utilizado un anticonceptivo oral combinado cuando el riesgo para VTE con todos los anticonceptivos orales combinados es más alto.

Para los anticonceptivos orales combinados que contienen desogestrel o gestodeno con 20 µg de etinilestradiol, los datos epidemiológicos no sugieren un menor riesgo de VTE que los que contienen 30 µg de etinilestradiol.

Se debe tomar en cuenta toda esta información al prescribir este anticonceptivo oral combinado. Cuando se proporciona asesoría sobre la elección de un método(s) anticonceptivo(s), se deberá tomar en cuenta toda la información anterior.

La trombosis en otros vasos sanguíneos se ha reportado muy raramente en usuarias de pastillas anticonceptivas, E.G., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinales. No existe un consenso acerca de si la ocurrencia de estos casos está relacionada con el uso de pastillas anticonceptivas.

Los síntomas de trombosis venosa o arterial pueden incluir:

- Dolor de pierna unilateral inusual y/o hinchazón
- Dolor repentino grave en el pecho, irradie o no al brazo izquierdo
- Repentina dificultad para respirar

Tromboembólica, como infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.

El uso de algunos anticonceptivos orales combinados conlleva un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (VTE, por sus siglas en inglés) comparado con la no utilización de los mismos. El aumento de riesgo de VTE es mayor durante el primer año en que la mujer utiliza un anticonceptivo oral combinado. Este aumento del riesgo es menor que el riesgo de VTE asociado al embarazo, estimándose en 60 casos por cada 100,000 embarazos. El VTE es mortal en el 1-2 % de los casos.

En varios estudios epidemiológicos se ha encontrado que las mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados con etinilestradiol, principalmente con una dosis de 30 µg, y un progestágeno como desogestrel tienen un mayor riesgo de VTE en comparación con quienes utilizan anticonceptivos orales combinados con menos de 50 µg de etinilestradiol y el progestágeno levonorgestrel.

Para marcas que contienen 30 µg de etinilestradiol combinado con desogestrel o gestodeno en comparación con las que contienen menos de 50 µg de etinilestradiol y levonorgestrel, el riesgo relativo general de VTE ha sido estimado en un rango entre 1.5 y 2.0. La incidencia de VTE para anticonceptivos orales combinados que contienen levonorgestrel con menos de 50 µg de etinilestradiol es aproximadamente 20 casos por 100,000 mujeres-años de uso. Para Miravelle® o Miravelle® Suave la incidencia es aproximadamente 30-40 casos por 100,000 mujeres-años de uso, I.E. 10-20 casos adicionales por 100,000 mujeres-años de uso. El impacto del riesgo relativo en el número de casos adicionales sería mayor en mujeres durante el primer año en que hubieran utilizado un

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



anticonceptivo oral combinado cuando el riesgo para VTE con todos los anticonceptivos orales combinados es más alto.

Para los anticonceptivos orales combinados que contienen desogestrel o gestodeno con 20 µg de etinilestradiol, los datos epidemiológicos no sugieren un menor riesgo de VTE que los que contienen 30 µg de etinilestradiol.

Se debe tomar en cuenta toda esta información al prescribir este anticonceptivo oral combinado. Cuando se proporciona asesoría sobre la elección de un método(s) anticonceptivo(s), se deberá tomar en cuenta toda la información anterior.

La trombosis en otros vasos sanguíneos se ha reportado muy raramente en usuarias de pastillas anticonceptivas, E.G., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinales. No existe un consenso acerca de si la ocurrencia de estos casos está relacionada con el uso de pastillas anticonceptivas.

Los síntomas de trombosis venosa o arterial pueden incluir:

- Dolor de pierna unilateral inusual y/o hinchazón
- Dolor repentino grave en el pecho, irradie o no al brazo izquierdo
- Repentina dificultad para respirar
- Repentino inicio de tos
- Dolor de cabeza prolongado, severo, inusual
- Repentina pérdida de visión parcial o completa
- Diplopía
- Dificultad para hablar
- Vértigo
- Colapso con o sin convulsión focal
- Debilidad o adormecimiento muy marcado que afecta repentinamente un lado o una parte del cuerpo
- Trastornos motores
- Abdomen agudo

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de COC aumenta con:

- Edad
- Antecedentes familiares (tromboembolia venosa en uno de los hermanos o padres a una edad relativamente joven). Si se sospecha que hay predisposición hereditaria, es conveniente remitir a la mujer para que sea examinada por un especialista para que la asesore antes de decidir respecto al uso de cualquier COC.

- Largo período de inmovilización, cirugía mayor, alguna cirugía de piernas, o traumatismo importante. En estas situaciones se aconseja discontinuar el uso de la píldora (en el caso de cirugía electiva por lo menos cuatro semanas de anticipación) y no reiniciar hasta dos semanas después de la completa movilización. Se deberá considerar tratamiento antitrombótico.
- Obesidad (índice de masa corporal mayor a 30 kg/m²).
- No hay consenso en torno al posible rol de las venas varicosas y tromboflebitis superficial en el inicio o progresión de la trombosis venosa.

El riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales en usuarias de COC aumenta con:

- Edad
- Tabaquismo (se debe indicar a las mujeres mayores de 35 años de edad que eviten fumar si desean utilizar un COC)
- Dislipoproteinemia
- Hipertensión
- Valvulopatía
- Fibrilación auricular

La presencia de un factor de riesgo grave o de múltiples factores de riesgo para enfermedad venosa o arterial, respectivamente, pueden también constituir una contraindicación. Se deberá tomar en cuenta de igual manera la posibilidad de terapia anticoagulante. Las usuarias de COC deberán tener la instrucción específica de consultar a su médico en caso de presentar posibles síntomas de trombosis. En caso de trombosis sospechosa o confirmada, se deberá discontinuar el uso de COC. Se deberá iniciar con un método anticonceptivo adecuado debido a la teratogenicidad de la terapia anticoagulante (cumarinas). Se deberá tomar en cuenta el aumento en el riesgo de tromboembolia durante el periodo de post parto.

Otras condiciones médicas que han sido relacionadas con trastornos circulatorios incluyen diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y la anemia drepanocítica.

Un aumento en la frecuencia o gravedad de la migraña durante el uso de píldoras anticonceptivas (que puede ser prodrómico de una condición cerebrovascular) puede llevar a considerar su discontinuación inmediata.

5. Tumores

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



- **Cérvix:**

En algunos estudios epidemiológicos se ha reportado un aumento en el riesgo de cáncer cervicouterino en usuarias de largo plazo de píldoras anticonceptivas, pero no ha sido suficientemente aclarado en qué grado este hallazgo puede estar influenciado por efectos de comportamiento sexual y otros factores como el virus de papiloma humano (HPV, por sus siglas en inglés).

- **Mama:**

Un meta-análisis de 54 estudios epidemiológicos ha mostrado que las mujeres que utilizan pastillas anticonceptivas tienen un ligero aumento del riesgo ($R = 1.24$) de ser diagnosticadas con cáncer de mama. Este aumento en el riesgo disminuye gradualmente durante los 10 años siguientes después de interrumpir el uso de píldoras anticonceptivas. Dado que el cáncer de mama es una condición rara en mujeres de menos de 40 años de edad, el aumento en el número de casos diagnosticados de cáncer de mama en usuarias actuales y anteriores de píldoras anticonceptivas es bajo en comparación con el riesgo de padecer cáncer de mama durante toda su vida. Estos estudios no presentan evidencias de una relación causal. El patrón observado de un aumento en el riesgo puede deberse a un diagnóstico precedente de cáncer de mama en usuarias de píldoras anticonceptivas, los efectos biológicos de éstas, o una combinación de ambas cosas. Los casos diagnosticados de cáncer de mama en usuarias de pastillas anticonceptivas tienen una tendencia a ser menos avanzado clínicamente en comparación con los casos diagnosticados de cáncer de mama en no usuarias.

- **Hígado:**

En raras ocasiones se han reportado casos de tumores hepáticos benignos, y en casos todavía más raros tumores hepáticos malignos en usuarias de píldoras anticonceptivas. En casos aislados, estos tumores han conducido a hemorragias intraabdominales potencialmente mortales. Un tumor hepático deberá tomarse en cuenta como un diagnóstico diferencial cuando ocurre dolor grave en el abdomen superior, en caso de hepatomegalia o cuando haya signos de hemorragia intraabdominal en mujeres que toman píldoras anticonceptivas. Los estudios han demostrado un aumento en el riesgo de carcinoma hepático durante la administración de largo plazo de COCs; sin embargo, la ocurrencia de este tumor es extremadamente rara.

6. Otras condiciones

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

Las mujeres con hipertrigliceridemia o disposición hereditaria para esta condición pueden tener un mayor riesgo de pancreatitis cuando toman pastillas anticonceptivas.

Aunque se ha reportado un ligero incremento de la presión arterial en muchas de las mujeres que toman píldoras anticonceptivas, los aumentos clínicamente significativos son raros. No se ha establecido una relación sistemática entre el uso de la píldora anticonceptiva y la hipertensión clínica. Si durante el uso de una píldora anticonceptiva en el caso de hipertensión preexistente, los valores de presión arterial constantemente elevados o un aumento significativo en la presión arterial no responden de manera adecuada al tratamiento antihipertensivo, se debe suspender la administración de la píldora anticonceptiva. En donde se considere apropiado, se podrá reanudar la píldora anticonceptiva si se pueden alcanzar valores de normotensión con terapia antihipertensiva.

Se ha reportado que se pueden presentar las siguientes condiciones o que se han agravado tanto durante el embarazo como con el uso de pastillas anticonceptivas, pero la evidencia de una relación con el uso de esta últimas no es concluyente: ictericia y/o picazón relacionado con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida del oído debido a la otosclerosis.

Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden requerir la discontinuación de las pastillas anticonceptivas hasta que se hayan normalizado los parámetros correspondientes. En caso de una recurrencia de ictericia colestásica y/o prurito relacionado con colestasis, que se hayan presentado en las fases tempranas del embarazo o con el uso previo de hormonas sexuales, se requiere la interrupción del uso de las pastillas anticonceptivas.

Aunque las píldoras anticonceptivas pueden afectar la resistencia periférica a la insulina o la tolerancia a la glucosa no hay ninguna indicación de que sea necesario cambiar el régimen terapéutico en las pacientes diabéticas que toman píldoras anticonceptivas. Sin embargo, deben ser observadas cuidadosamente mientras las usen.

La enfermedad de Crohn, depresión endógena, epilepsia y colitis ulcerosa han sido relacionadas con el uso de pastillas anticonceptivas del tipo combinado.

Ocasionalmente puede aparecer cloasma, en particular, en mujeres con un historial clínico de cloasma durante el embarazo. Las mujeres con tendencia a desarrollar cloasma deberán evitar exponerse al sol y a la radiación ultravioleta durante el uso de pastillas anticonceptivas.

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



Una tableta de Miravelle® o Miravelle® Suave contiene 67.7 mg de lactosa. Las pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

3.3.13. BACTROBAN® CREMA

Expediente : 227592
Radicado : 12001046
Fecha : 2012/01/11
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada 100 g contiene mupirocin calcio micronizado equivalente a mupirocina 2 g.

Forma farmacéutica: Crema tópica

Indicaciones: Tratamiento de lesiones cutáneas traumáticas infectadas secundariamente debido a cepas susceptibles de staphylococcus y *Streptococcus pyogenes*.

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes del producto.

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 Indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Información para prescribir versión MDS03/IP102 (02-JUN-2004)

Nuevas Indicaciones: Bactroban crema se indica en el tratamiento tópico de lesiones traumáticas infectadas secundariamente, como laceraciones pequeñas, heridas suturadas o abrasiones.

Nuevas Contraindicaciones: Bactroban crema, no debe aplicarse a pacientes con un historial de hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.

Nuevas precauciones y advertencias: Para uso intranasal, se dispone de una presentación separada, Bactroban ungüento nasal.
Evitar el contacto con los ojos.

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



Aunque rara vez ocurre, en el caso de una posible reacción de sensibilización o una irritación local intensa debida al uso de Bactroban crema, debe ser suspendido y el producto debe ser retirado mediante un lavado e instituir una terapia alternativa apropiada para la infección.

Como ocurre con otros productos antibacterianos, el uso prolongado puede producir como resultado la proliferación excesiva de microorganismos no susceptibles.

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 a las autorizadas en el registro sanitario, ajustar la información para prescribir y reenviar la documentación para su evaluación.

3.3.14. NARAMIG TABLETAS 2,5 mg

Expediente : 219084
Radicado : 12001044
Fecha : 2012/01/11
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene clorhidrato de naratriptan equivalente a naratriptan 2.50 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Para el tratamiento agudo de los ataques de migraña.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquier componente del producto. No debe usarse para pacientes con antecedentes de: Infarto del miocardio o que padecen de cardiopatía isquémica o de angina de Prinzmetal/vasoespasma coronario, vasculopatía periférica o síntomas o signos de que concuerden con cardiopatía isquémica, accidentes cerebrovasculares (ACV) o ataque isquémico transitorio (AIT), hipertensión no controlada, función renal o hepática seriamente comprometida, embarazo y lactancia.

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 Indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.
- Información para prescribir versión GDS10/IPI04 (13-Mar-2007).

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



Nuevas Indicaciones: Naramig en tabletas se indica en el tratamiento agudo de los ataques de migraña, con o sin aura.

Nuevas Contraindicaciones: Naramig se contraindica en aquellos pacientes:

- Con hipersensibilidad a cualquier componente de la preparación.
- Que hayan sufrido un infarto de miocardio o que padezcan alguna cardiopatía isquémica o angina de Prinzmetal/vasoespasmo coronario, vasculopatía periférica o en pacientes que presenten síntomas o signos consistentes con los de una cardiopatía isquémica
- Con antecedentes de accidentes cerebrovasculares (ACV) o ataques isquémicos transitorios (AIT)
- Con hipertensión no controlada
- Con función renal o hepática severamente deteriorada.

Nuevas precauciones y advertencias: Naramig sólo debe emplearse cuando haya algún diagnóstico claro de migraña.

El uso de Naramig no se indica en el tratamiento de la migraña hemipléjica, basilar u oftalmopléjica.

Como sucede con otras terapias agudas de migraña, antes de tratar los casos de cefalea en pacientes no diagnosticados previamente como migrañosos, así como en migrañosos que se presentan con síntomas atípicos, debe tenerse cuidado al excluir otros trastornos neurológicos potencialmente graves. Se debe tener presente que los pacientes migrañosos podrían estar en riesgo de padecer ciertos eventos cerebrovasculares (p.ej., ACV o AIT).

Como sucede con otros agonistas del receptor 5-hidroxitriptamina 1 (5-HT₁), Naramig no debe administrarse a pacientes con probabilidad de presentar alguna cardiopatía no reconocida, sin necesidad de practicar una evaluación previa de la enfermedad cardiovascular subyacente. Estos pacientes incluyen mujeres posmenopáusicas, varones mayores de 40 años de edad y pacientes con factores de riesgo de padecer arteriopatías coronarias.

Si se presentan síntomas consistentes con alguna cardiopatía isquémica, debe practicarse una evaluación adecuada.

Han surgido comunicaciones de síndrome serotoninérgico (incluyendo estado mental alterado, inestabilidad autonómica y anormalidades neuromusculares) después de administrar un tratamiento concomitante con triptanos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) / inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNS). Si el tratamiento

concomitante con naratriptán y algún ISRS/IRNS se encuentra clínicamente garantizado, se recomienda instituir una vigilancia adecuada del paciente.

No se recomienda administrar concomitantemente ergotamina, derivados de la ergotamina (con inclusión de metisergida) y algún triptano/agonista de los receptores 5-HT₁, con Naramig. Sin embargo, la administración concurrente de Naramig con ergotamina, dihidroergotamina o sumatriptán no produjo efectos clínicamente pertinentes sobre la tensión arterial, frecuencia cardíaca o ECG, ni afectó la exposición a Naramig.

Naramig contiene un componente sulfonamida, por lo cual existe un riesgo teórico de que se presente alguna reacción de hipersensibilidad en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a las sulfonamidas.

No se debe exceder la dosis recomendada de Naramig.

El abuso de los medicamentos empleados en el tratamiento de la migraña aguda se ha asociado con exacerbación de la cefalea (Cefalea por abuso de medicamento, MOH por sus siglas en inglés) en pacientes susceptibles. Puede ser necesaria la suspensión del tratamiento.

Embarazo y Lactancia: Aún no se establece el uso seguro de Naramig en mujeres embarazadas. La evaluación de los estudios realizados con animales experimentales no indica la existencia de efectos teratogénicos directos, o efectos perjudiciales, sobre el desarrollo perinatal y posnatal.

Como los estudios de reproducción realizados en animales no siempre sirven para pronosticar la respuesta humana, sólo se debe considerar la administración de Naramig si el beneficio esperado para la madre excede cualquier posible riesgo para el feto.

El naratriptán y/o los metabolitos relacionados con el fármaco se secretan en la leche de ratas lactantes. Se debe tener precaución al considerar la administración de Naramig en mujeres lactantes.

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

- **La modificación de Indicaciones.**
- **La modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **La Información para prescribir versión GDS10/IP104 (13-Mar-2007).**

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

Nuevas Indicaciones: Naramig en tabletas se indica en el tratamiento agudo de los ataques de migraña, con o sin aura.

Nuevas Contraindicaciones: Naramig se contraindica en aquellos pacientes:

- Con hipersensibilidad a cualquier componente de la preparación.
- Que hayan sufrido un infarto de miocardio o que padezcan alguna cardiopatía isquémica o angina de Prinzmetal/vasoespasma coronario, vasculopatía periférica o en pacientes que presenten síntomas o signos consistentes con los de una cardiopatía isquémica
- Con antecedentes de accidentes cerebrovasculares (ACV) o ataques isquémicos transitorios (AIT)
- Con hipertensión no controlada
- Con función renal o hepática severamente deteriorada.

Nuevas precauciones y advertencias: Naramig sólo debe emplearse cuando haya algún diagnóstico claro de migraña.

El uso de Naramig no se indica en el tratamiento de la migraña hemipléjica, basilar u oftalmopléjica.

Como sucede con otras terapias agudas de migraña, antes de tratar los casos de cefalea en pacientes no diagnosticados previamente como migrañosos, así como en migrañosos que se presentan con síntomas atípicos, debe tenerse cuidado al excluir otros trastornos neurológicos potencialmente graves. Se debe tener presente que los pacientes migrañosos podrían estar en riesgo de padecer ciertos eventos cerebrovasculares (p.ej., ACV o AIT).

Como sucede con otros agonistas del receptor 5-hidroxitriptamina 1 (5-HT₁), Naramig no debe administrarse a pacientes con probabilidad de presentar alguna cardiopatía no reconocida, sin necesidad de practicar una evaluación previa de la enfermedad cardiovascular subyacente. Estos pacientes incluyen mujeres posmenopáusicas, varones mayores de 40 años de edad y pacientes con factores de riesgo de padecer arteriopatías coronarias.

Si se presentan síntomas consistentes con alguna cardiopatía isquémica, debe practicarse una evaluación adecuada.

Han surgido comunicaciones de síndrome serotoninérgico (incluyendo estado mental alterado, inestabilidad autonómica y anomalías neuromusculares) después de administrar un tratamiento concomitante

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



con triptanos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) / inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNS). Si el tratamiento concomitante con naratriptán y algún ISRS/IRNS se encuentra clínicamente garantizado, se recomienda instituir una vigilancia adecuada del paciente.

No se recomienda administrar concomitantemente ergotamina, derivados de la ergotamina (con inclusión de metisergida) y algún triptano/agonista de los receptores 5-HT₁, con Naramig. Sin embargo, la administración concurrente de Naramig con ergotamina, dihidroergotamina o sumatriptán no produjo efectos clínicamente pertinentes sobre la tensión arterial, frecuencia cardíaca o ECG, ni afectó la exposición a Naramig.

Naramig contiene un componente sulfonamida, por lo cual existe un riesgo teórico de que se presente alguna reacción de hipersensibilidad en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a las sulfonamidas.

No se debe exceder la dosis recomendada de Naramig.

El abuso de los medicamentos empleados en el tratamiento de la migraña aguda se ha asociado con exacerbación de la cefalea (Cefalea por abuso de medicamento, MOH por sus siglas en inglés) en pacientes susceptibles. Puede ser necesaria la suspensión del tratamiento.

Embarazo y Lactancia: Aún no se establece el uso seguro de Naramig en mujeres embarazadas. La evaluación de los estudios realizados con animales experimentales no indica la existencia de efectos teratogénicos directos, o efectos perjudiciales, sobre el desarrollo perinatal y posnatal.

Como los estudios de reproducción realizados en animales no siempre sirven para pronosticar la respuesta humana, sólo se debe considerar la administración de Naramig si el beneficio esperado para la madre excede cualquier posible riesgo para el feto.

El naratriptán y/o los metabolitos relacionados con el fármaco se secretan en la leche de ratas lactantes. Se debe tener precaución al considerar la administración de Naramig en mujeres lactantes.

**3.3.15. TRAMAL 50 mg CÁPSULAS.
TRAMAL SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/2 mL.
TRAMAL SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg / mL.
TRAMAL GOTAS
TRAMAL LONG 100 mg
TRAMAL LONG 50 mg**

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





TRAMAL LONG 150 mg
TRAMAL LONG 200 mg

Expediente : 19509 / 19510 / 19512 / 19513 / 26656 / 19961424 / 19981817 / 19981818
Radicado : 12002916
Fecha : 2012/01/18
Interesado : Grunenthal Colombia S.A.

Composición:

Cada cápsula contiene clorhidrato de tramadol 50 mg.
Cada 2 mL contienen clorhidrato de tramadol 100 mg.
Cada ml contiene clorhidrato de tramadol 50 mg,
Cada mL contiene clorhidrato de tramadol 100 mg.
Cada tableta contiene clorhidrato de tramadol 100 mg.
Cada tableta contiene clorhidrato de tramadol 50 mg.
Cada tableta contiene clorhidrato de tramadol 150 mg.
Cada tableta contiene clorhidrato de tramadol 200 mg.

Forma farmacéutica: Cápsulas, soluciones inyectables, solución oral (gotas), tabletas de liberación sostenida.

Indicaciones: Analgésico moderadamente narcótico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento y a los analgésicos de acción central. Embarazo, lactancia, pacientes con trastornos renales, hepáticos o shock, puede causar dependencia en tratamiento prolongado. Depresión respiratoria, cianosis, asma bronquial, evitar ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante, no administrar conjuntamente con inhibidores de la MAO.

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 indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.

Nuevas Indicaciones: Tratamiento del dolor de intensidad moderada a severa.

Nuevas contraindicaciones: Tramal® está contraindicado:

- En la hipersensibilidad a tramadol o cualquiera de sus excipientes
- En la intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros medicamentos psicotrópicos.

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



- En pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la MAO o que los han recibido en el transcurso de las últimas dos semanas en pacientes con epilepsia que no esté controlada adecuadamente con tratamiento.
- Para el uso como tratamiento del retiro narcótico.

Nuevas Precauciones y advertencias:

Tramadol puede administrarse únicamente bajo precauciones especiales, a pacientes dependientes de los opioides, con traumatismo craneal, shock, perturbación del conocimiento de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria o con hipertensión intracraneal.

En pacientes susceptibles a opiáceos, el medicamento sólo debe ser administrado con precaución.

Se han comunicado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosificación recomendados. Este riesgo puede aumentar si se excede el límite superior de la dosis diaria recomendada (400 mg).

Adicionalmente, tramadol puede incrementar el riesgo de que el paciente presente crisis epilépticas si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo. Tramadol sólo debe ser usado en pacientes epilépticos si los beneficios superan los riesgos.

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 dependientes de los opiáceos. A pesar de que es un agonista opioide, tramadol no suprime el síndrome de abstinencia morfínico.

Las tabletas de liberación prolongada Tramal® Long contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Las gotas orales Tramal® contienen sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

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

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



considera que el interesado debe corregir la expresión “potencial de dependencia bajo” por “potencial de dependencia” y reenviar la documentación para su evaluación.

**3.3.16. KEPPRA® SOLUCIÓN ORAL
KEPPRA TABLETAS 500 mg
KEPPRA TABLETAS 1000 mg
KEPPRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN**

Expediente : 19975838 / 19936412 / 19936411 / 19999765
Radicado : 12001055
Fecha : 2012/01/11
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

- Cada mL de solución contiene levetiracetam 100 mg.
- Cada Tableta cubierta contiene: levetiracetam 500 mg.
- Cada tableta contiene: levetiracetam 1000 mg.
- Cada frasco vial contiene levetiracetam 500 mg.

Forma farmacéutica: Solución oral, tabletas, solución inyectable.

Indicaciones:

- Keppra® solución oral: Keppra está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes epilépticos desde los 16 años de edad recientemente diagnosticados. Keppra está indicado como terapia coadyuvante en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes epilépticos adultos y niños desde los 4 años de edad. En el tratamiento de crisis mioclónicas en adultos y adolescentes desde los 12 años de edad con epilepsia mioclónica juvenil, el tratamiento de crisis tónico clónicas en adultos y niños desde los 4 años de edad con epilepsia generalizada idiopática.
- Keppra® tabletas 500 mg: Keppra está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes epilépticos desde los 16 años de edad recientemente diagnosticados. Keppra está indicado como terapia coadyuvante en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes epilépticos adultos y niños desde los 4 años de edad. En el tratamiento de crisis mioclónicas en adultos y adolescentes desde los 12 años de edad con epilepsia mioclónica juvenil, el tratamiento de crisis

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



tónico clónicas en adultos y niños desde los 4 años de edad con epilepsia generalizada idiopática.

- Keppra® tabletas 1000 mg:

Como monoterapia en el tratamiento de crisis parciales con o sin generalización secundaria en paciente epilépticos desde los 16 años de edad recientemente diagnosticada.

Como terapia coadyuvante en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes epilépticos adultos y niños desde los 4 años de edad.

En el tratamiento de crisis mioclónicas en adultos y adolescentes desde los 12 años de edad con epilepsia mioclónica juvenil.

El tratamiento de crisis tónico clónicas en adultos y niños desde los 4 años de edad con epilepsia generalizada idiopática.

- Keppra® concentrado para solución para perfusión:

Keppra está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes epilépticos desde los 16 años de edad recientemente diagnosticados. Keppra está indicado como terapia coadyuvante en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes epilépticos adultos y niños desde los 4 años de edad. En el tratamiento de crisis mioclónicas en adultos y adolescentes desde los 12 años de edad con epilepsia mioclónica juvenil, el tratamiento de crisis tónico clónicas en adultos y niños desde los 4 años de edad con epilepsia generalizada idiopática.

Contraindicaciones:

- Keppra® solución oral: Hipersensibilidad al levetiracetam y a otros derivados de la pirrolidona o algunos de los excipientes. Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con función renal comprometida. Embarazo y lactancia. Niños menores de cuatro años.
- Keppra® tabletas 500 mg: Hipersensibilidad al levetiracetam y otros derivados de la pirrolidona o algunos de los excipientes. Ajustar la dosis en pacientes con función renal comprometida. Niños menores de 4 años. Embarazo y lactancia.
- Keppra® tabletas 1000 mg: Hipersensibilidad al levetiracetam y otros derivados de la pirrolidona o alguno de los excipientes. Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con función renal comprometida. Niños menores de 4 años. Embarazo y lactancia.

- Keppra® concentrado para solución para perfusión: Hipersensibilidad al levetiracetam y a otros derivados de la pirrolidona o algunos de los excipientes. Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con función renal comprometida. Embarazo y lactancia. Niños menores de cuatro años.

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

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Información Para Prescribir versión CCDS C2010-028 (25-Mar-2011).

Nuevas Indicaciones: Levetiracetam está indicado como monoterapia en el tratamiento de crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes a partir de los 16 años recién diagnosticados con epilepsia.

Levetiracetam está indicado como terapia adyuvante en el tratamiento de.

- Crisis de inicio parcial en adultos, niños y bebés a partir de 1 mes de edad con epilepsia.
- Crisis mioclónicas en adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad con Epilepsia Mioclónica Juvenil.
- Crisis tónico-clónicas primarias generalizadas en adultos y niños a partir de los 6 años de edad con Epilepsia Idiopática Generalizada.

Levetiracetam concentrado es una alternativa para pacientes en los que no es factible temporalmente la administración oral.

Nuevas contraindicaciones: Hipersensibilidad a levetiracetam u otros derivados de la pirrolidona o cualquiera de sus excipientes.

Nuevas precauciones y advertencias:

- Interrupción:

Según la práctica clínica vigente, si fuera necesario interrumpir levetiracetam se recomienda retirarlo de manera gradual (p.ej. en adultos y adolescentes que pesen 50 kg o más: reducciones de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas; en bebés mayores de 6 meses, niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: la reducción de la dosis no debe exceder los 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas; en bebés (menores de 6 meses): la reducción de la dosis no debe exceder los 7 mg/kg dos veces al día cada dos semanas).

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



- Insuficiencia Renal:

La administración de levetiracetam a pacientes con insuficiencia renal puede exigir una adaptación de la dosis. En pacientes con función hepática gravemente comprometida, se recomienda una evaluación de la función renal antes de la selección de la dosis.

- Suicidio:

Se ha informado de suicidio, intento de suicidio e ideación suicida en pacientes tratados con levetiracetam. Se debe aconsejar a los pacientes para que de inmediato informen al médico que les prescribió sobre cualquier síntoma de depresión y/o ideación suicida.

- Concentrado para solución para infusión:

Este producto medicinal contiene 0.83 mmol (ó 19 mg) de sodio por cada vial. Debe tomarse en consideración en pacientes sometidos a una dieta controlada en sodio.

Embarazo:

No hay datos adecuados del uso de levetiracetam en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. El riesgo potencial para los humanos es desconocido. No se debe usar levetiracetam durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Al igual que con otros fármacos antiepilépticos, los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar la concentración de levetiracetam. Se ha informado de reducciones en la concentración de levetiracetam durante el embarazo. Esta disminución es más pronunciada durante el tercer trimestre (hasta el 60% de la concentración basal antes del embarazo). La discontinuación del tratamiento antiepiléptico puede causar exacerbación de la enfermedad que puede ser nociva para la madre y el feto.

Lactancia:

Levetiracetam se excreta en la leche materna humana. Por tanto, no se recomienda la lactancia. Sin embargo, si se necesita tratamiento con levetiracetam durante la lactancia, debe evaluarse el riesgo/beneficio del tratamiento considerando la importancia de la lactancia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar, con evidencia clínica, el cambio del grupo etario en la siguiente indicación:

- **Crisis de inicio parcial en adultos, niños y bebés a partir de 1 mes de edad con epilepsia.**

**3.3.17. ULTIVA INYECTABLE 1mg
 ULTIVA INYECTABLE 2mg
 ULTIVA INYECTABLE 5 mg**

Expediente : 209801/ 209802/ 209803
Radicado : 12001038
Fecha : 2012/01/11
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

- Cada vial contiene remifentanil clorhidrato 1 mg.
- Cada vial contiene remifentanil clorhidrato equivalente a remifentanil base 2 mg.
- Cada frasco vial contiene remifentanilo clorhidrato equivalente a remifentanilo base 5 mg.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones:

- Ultiva Inyectable 1 mg: Agente analgésico para uso durante la inducción y/o mantenimiento de la anestesia general.
Para la continuación de la analgesia durante el periodo postoperatorio inmediato bajo cuidadosa supervisión durante la transición hacia una analgesia de acción mas prolongada. Suministro de analgesia y sedación en pacientes mecánicamente ventilados en la unidad de cuidado intensivo, UCI. Uso durante la anestesia en cirugía cardiaca y para el mantenimiento de la anestesia en pacientes pediátricos de 1-12 años de edad.
- Ultiva Inyectable 2 mg y 5 mg: Agente analgésico para uso durante la inducción y/o mantenimiento de la anestesia general, para la continuación de la analgesia durante el periodo post operatorio inmediato bajo cuidadosa supervisión durante la transición hacia una analgesia de reacción prolongada. Uso durante la anestesia en cirugía cardiaca y para el mantenimiento de la anestesia en pacientes pediátricos de 1 a 12 años de edad. Suministro de analgesia y sedación en pacientes mecánicamente ventilados en la unidad de cuidado intensivo.

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



Contraindicaciones:

- **Ultiva Inyectable 1 mg:** Hipersensibilidad a cualquier componente del producto o sus análogos. No utilizar en anestesia epidural e intratecal ni como agente en la anestesia general. Embarazo y lactancia. No es recomendable para ser utilizado durante el trabajo de parto en el a cesares. Debe ser administrado solamente en presencia de un equipo completo de monitoreo y soporte de las funciones respiratorias cardiovasculares y por personas entrenadas. La incidencia de la rigidez muscular esta relacionada con la dosis y la tasa de administración por lo tanto las infusiones en bolo deberán ser administradas en un tiempo no menor de 30 segundos. Los pacientes debilitados hipovolémicos o anciano pueden ser más sensibles a complicaciones cardiovasculares.
- **Ultiva Inyectable 2 mg:** Hipersensibilidad a cualquier componente del producto o a sus análogos .no utilizar en anestesia epidural o intratecal .Ni como único agente en la anestesia general .embarazo y lactancia. No es recomendable para ser utilizado durante el trabajo de parto o en la cesárea.
- **Advertencias y precauciones:** Debe ser administrado solamente en presencia de un equipo completo de monitoreo y soporte de las funciones respiratorias y cardiovasculares y por personas entrenadas. La incidencia de la rigidez muscular esta relacionada con la dosis y la tasa de administración por lo tanto infusiones en bolo deberán ser administradas en un tiempo no menor de 30 segundos. Los pacientes debilitados hipovolémicos o ancianos pueden ser más sensibles a complicaciones cardiovasculares.
- **Ultiva Inyectable 5 mg:** Hipersensibilidad a cualquier componente del producto o sus análogos. No utilizar en anestesia epidural e intratecal, ni como único agente en la anestesia general. Embarazo y lactancia, no es recomendable utilizar en el trabajo de parto o en la cesárea, debe ser administrado solamente en presencia de un equipo completo de monitoria y soporte de las funciones respiratorias y cardiovasculares y por personas entrenadas. La incidencia de la rigidez muscular esta relacionada con la dosis y la tasa de administración. Por lo tanto las infusiones en bolo deberán ser administradas en un tiempo no menor de 30 segundos. Los pacientes debilitados hipovolémicos o ancianos puede ser más sensibles a complicaciones cardiovasculares.

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

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



- Modificación y armonización de indicaciones.
- Modificación y armonización de contraindicaciones, precauciones y advertencias.

Nuevas Indicaciones: Ultiva se indica como un agente analgésico para usarse durante la inducción y/o mantenimiento de la anestesia general durante procedimientos quirúrgicos, con inclusión de la cirugía cardíaca, así como para la continuación de la analgesia en el período postoperatorio inmediato, bajo vigilancia cercana, durante la transición a una analgesia de acción más prolongada.

Ultiva se indica para proveer analgesia y sedación a pacientes en cuidados intensivos, ventilados mecánicamente.

Nuevas Contraindicaciones: Como la formulación contiene glicina, Ultiva está contraindicado para uso epidural e intratecal.

Ultiva se contraindica en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la preparación, y otros análogos del fentanilo.

Nuevas precauciones y advertencias: Ultiva sólo debe administrarse en un servicio totalmente equipado para la vigilancia y soporte de las funciones respiratoria y cardiovascular, y por personas capacitadas específicamente en el uso de fármacos anestésicos y en el reconocimiento y tratamiento de los efectos adversos esperados de los opioides potentes, incluyendo reanimación respiratoria y cardíaca. Esta capacitación debe incluir el establecimiento y mantenimiento de una vía respiratoria permeable y ventilación asistida.

Como ocurre con todos los opioides, Ultiva no se recomienda para emplearse como único agente en anestesia general.

- Rigidez muscular – prevención y tratamiento:

A las dosis recomendadas puede producirse rigidez muscular. Como sucede con otros opioides, la incidencia de la rigidez muscular está relacionada con la dosis y velocidad de administración. Por tanto, las infusiones en bolo deben administrarse durante períodos no menores de 30 segundos.

La rigidez muscular inducida por Ultiva debe tratarse en el contexto del trastorno clínico de los pacientes, con medidas de soporte apropiadas.

La rigidez muscular excesiva que ocurre durante la inducción de la anestesia debe tratarse con la administración de un agente bloqueador neuromuscular o agentes hipnóticos adicionales, o ambas cosas. La rigidez muscular que se observa durante el uso de Ultiva como un analgésico, puede tratarse suspendiendo o disminuyendo la velocidad de administración de Ultiva. La

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



resolución de la rigidez muscular después de la suspensión de la infusión de Ultiva se produce en el transcurso de unos minutos.

En forma alternativa se puede administrar un antagonista opioide, aunque esto puede revertir o atenuar el efecto analgésico del remifentanil.

- Depresión respiratoria – tratamiento:

Como sucede con todos los opioides potentes, la analgesia profunda se acompaña con depresión respiratoria de grado muy manifiesto. Por tanto, Ultiva solamente debe usarse en áreas en las cuales se disponga de servicios para vigilar y atender depresión respiratoria. La aparición de depresión respiratoria debe tratarse en forma apropiada, incluyendo la reducción de 50% en la velocidad de la infusión, o su suspensión temporal. A diferencia de otros análogos del fentanilo, no se ha visto que Ultiva cause depresión respiratoria recurrente, aún después de una administración prolongada. Sin embargo, como existen muchos factores que pueden afectar la recuperación postoperatoria, es importante asegurar que se hayan alcanzado la consciencia plena y la ventilación espontánea adecuada antes que el paciente sea dado de alta del área de recuperación.

- Efectos cardiovasculares:

La hipotensión y la bradicardia pueden tratarse con la reducción de la velocidad de la infusión de Ultiva, o la dosis de anestésicos concurrentes, o mediante el uso de líquidos intravenosos, agentes vasopresores o anticolinérgicos, según sea apropiado.

Es posible que los pacientes debilitados, hipovolémicos y de edad avanzada, sean más sensibles a los efectos cardiovasculares del remifentanil.

- Desaparición rápida de acción:

Debido a la neutralización muy rápida del remifentanil, no habrá actividad opioide residual dentro de 5 a 10 minutos después de la discontinuación de este fármaco. En los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos, en los cuales se anticipa dolor postoperatorio, se deben administrar analgésicos antes, o inmediatamente después de la discontinuación de Ultiva. Debe permitirse que transcurra un tiempo suficiente para alcanzar el efecto máximo del analgésico de acción más prolongada. La elección del analgésico debe ser apropiada para el procedimiento quirúrgico del paciente y el nivel de cuidados postoperatorios.

- Suspensión del Tratamiento:

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



Al suspender abruptamente el tratamiento, en especial después de la administración de remifentanil durante periodos prolongados, con poca frecuencia se han reportado síntomas, incluyendo taquicardia, hipertensión y agitación. Cuando se han presentado estos síntomas, ha sido beneficioso reintroducir la infusión y disminuir progresivamente su uso.

- Administración inadvertida:

Puede persistir una cantidad de Ultiva en el espacio muerto de la línea I.V., o en la cánula, o en ambos sitios, suficiente para causar depresión respiratoria, apnea y/o rigidez muscular, si la línea se somete a una descarga copiosa de líquidos I.V., u otros fármacos. Esto se puede evitar administrando Ultiva en una línea I.V., de flujo rápido, o dedicada que sea limpiada adecuadamente de fármaco residual, o que se retire al suspenderse la administración de remifentanil.

- Farmacodependencia:

Como ocurre con otros opioides Ultiva puede producir dependencia.

- Embarazo y Lactancia:

No se dispone de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Ultiva sólo debe usarse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

No se ha demostrado el perfil de seguridad de Ultiva durante el trabajo del parto y el parto. Los datos disponibles son insuficientes para recomendar Ultiva para uso durante el trabajo de parto y la operación cesárea.

El remifentanil cruza la barrera placentaria, y los análogos del fentanilo pueden causar depresión respiratoria en el niño.

Se desconoce si el remifentanil se excreta en la leche humana. Sin embargo, como los análogos del fentanilo se excretan en la leche humana, y se ha encontrado material relacionado con el remifentanil en la leche de rata con dosificación de este fármaco, debe tenerse cuidado cuando se administre Ultiva a una madre lactante.

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

- **Modificación y armonización de indicaciones.**

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

- **Modificación y armonización de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**

Nuevas Indicaciones: Ultiva se indica como un agente analgésico para usarse durante la inducción y/o mantenimiento de la anestesia general durante procedimientos quirúrgicos, con inclusión de la cirugía cardíaca, así como para la continuación de la analgesia en el período postoperatorio inmediato, bajo vigilancia cercana, durante la transición a una analgesia de acción más prolongada.

Ultiva se indica para proveer analgesia y sedación a pacientes en cuidados intensivos, ventilados mecánicamente.

Nuevas Contraindicaciones: Como la formulación contiene glicina, Ultiva está contraindicado para uso epidural e intratecal.

Ultiva se contraindica en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la preparación, y otros análogos del fentanilo.

Nuevas precauciones y advertencias: Ultiva sólo debe administrarse en un servicio totalmente equipado para la vigilancia y soporte de las funciones respiratoria y cardiovascular, y por personas capacitadas específicamente en el uso de fármacos anestésicos y en el reconocimiento y tratamiento de los efectos adversos esperados de los opioides potentes, incluyendo reanimación respiratoria y cardíaca. Esta capacitación debe incluir el establecimiento y mantenimiento de una vía respiratoria permeable y ventilación asistida.

Como ocurre con todos los opioides, Ultiva no se recomienda para emplearse como único agente en anestesia general.

- **Rigidez muscular – prevención y tratamiento:**

A las dosis recomendadas puede producirse rigidez muscular. Como sucede con otros opioides, la incidencia de la rigidez muscular está relacionada con la dosis y velocidad de administración. Por tanto, las infusiones en bolo deben administrarse durante períodos no menores de 30 segundos.

La rigidez muscular inducida por Ultiva debe tratarse en el contexto del trastorno clínico de los pacientes, con medidas de soporte apropiadas.

La rigidez muscular excesiva que ocurre durante la inducción de la anestesia debe tratarse con la administración de un agente bloqueador neuromuscular o agentes hipnóticos adicionales, o ambas cosas. La rigidez muscular que se observa durante el uso de Ultiva como un

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



analgésico, puede tratarse suspendiendo o disminuyendo la velocidad de administración de Ultiva. La resolución de la rigidez muscular después de la suspensión de la infusión de Ultiva se produce en el transcurso de unos minutos.

En forma alternativa se puede administrar un antagonista opiode, aunque esto puede revertir o atenuar el efecto analgésico del remifentanil.

- Depresión respiratoria – tratamiento:

Como sucede con todos los opioides potentes, la analgesia profunda se acompaña con depresión respiratoria de grado muy manifiesto. Por tanto, Ultiva solamente debe usarse en áreas en las cuales se disponga de servicios para vigilar y atender depresión respiratoria. La aparición de depresión respiratoria debe tratarse en forma apropiada, incluyendo la reducción de 50% en la velocidad de la infusión, o su suspensión temporal. A diferencia de otros análogos del fentanilo, no se ha visto que Ultiva cause depresión respiratoria recurrente, aún después de una administración prolongada. Sin embargo, como existen muchos factores que pueden afectar la recuperación postoperatoria, es importante asegurar que se hayan alcanzado la consciencia plena y la ventilación espontánea adecuada antes que el paciente sea dado de alta del área de recuperación.

- Efectos cardiovasculares:

La hipotensión y la bradicardia pueden tratarse con la reducción de la velocidad de la infusión de Ultiva, o la dosis de anestésicos concurrentes, o mediante el uso de líquidos intravenosos, agentes vasopresores o anticolinérgicos, según sea apropiado.

Es posible que los pacientes debilitados, hipovolémicos y de edad avanzada, sean más sensibles a los efectos cardiovasculares del remifentanil.

- Desaparición rápida de acción:

Debido a la neutralización muy rápida del remifentanil, no habrá actividad opiode residual dentro de 5 a 10 minutos después de la discontinuación de este fármaco. En los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos, en los cuales se anticipa dolor postoperatorio, se deben administrar analgésicos antes, o inmediatamente después de la discontinuación de Ultiva. Debe permitirse que transcurra un tiempo suficiente para alcanzar el efecto máximo del analgésico de acción más prolongada. La elección del analgésico debe ser apropiada para el

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



procedimiento quirúrgico del paciente y el nivel de cuidados postoperatorios.

- **Suspensión del Tratamiento:**

Al suspender abruptamente el tratamiento, en especial después de la administración de remifentanil durante periodos prolongados, con poca frecuencia se han reportado síntomas, incluyendo taquicardia, hipertensión y agitación. Cuando se han presentado estos síntomas, ha sido beneficioso reintroducir la infusión y disminuir progresivamente su uso.

- **Administración inadvertida:**

Puede persistir una cantidad de Ultiva en el espacio muerto de la línea I.V., o en la cánula, o en ambos sitios, suficiente para causar depresión respiratoria, apnea y/o rigidez muscular, si la línea se somete a una descarga copiosa de líquidos I.V., u otros fármacos. Esto se puede evitar administrando Ultiva en una línea I.V., de flujo rápido, o dedicada que sea limpiada adecuadamente de fármaco residual, o que se retire al suspenderse la administración de remifentanil.

- **Farmacodependencia:**

Como ocurre con otros opioides Ultiva puede producir dependencia.

- **Embarazo y Lactancia:**

No se dispone de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Ultiva sólo debe usarse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

No se ha demostrado el perfil de seguridad de Ultiva durante el trabajo del parto y el parto. Los datos disponibles son insuficientes para recomendar Ultiva para uso durante el trabajo de parto y la operación cesárea.

El remifentanil cruza la barrera placentaria, y los análogos del fentanilo pueden causar depresión respiratoria en el niño.

Se desconoce si el remifentanil se excreta en la leche humana. Sin embargo, como los análogos del fentanilo se excretan en la leche humana, y se ha encontrado material relacionado con el remifentanil en la leche de rata con dosificación de este fármaco, debe tenerse cuidado cuando se administre Ultiva a una madre lactante.

3.3.18. BELARA® TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19908328
Radicado : 12002909
Fecha : 2012/01/18
Interesado : Grünenthal Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta contiene clormadinona acetato 2 mg + etinilestradiol 0.03 mg.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Anticonceptivo oral. Tratamiento del acné y otras manifestaciones de androgenización en la mujer.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, período de lactancia; enfermedad hepática aguda y crónica progresiva; síndrome de Dubin- Johnson; síndrome rotor; alteraciones de la secreción biliar; colestasis; si en la anamnesis se detecta ictericia idiopática y prurito durante el embarazo; hepatitis viral (hasta que los valores de la función hepática sean normales de nuevo); tumores hepáticos en desarrollo o existentes; procesos tromboembólicos en desarrollo o existentes, así como las condiciones que incrementan su susceptibilidad; hipertensión arterial que requiere tratamiento; diabetes (mellitus) avanzada con cambios vasculares; anemia ocasionada por drepanocitos; fuertes alteraciones del metabolismo lipídico; tumores del útero o de mama, dependientes de las hormonas, así como sospecha de ellos (también después del tratamiento); hiperplasia del endometrio; si en la anamnesis se detectó herpes gestacional; otoesclerosis con deterioro en embarazos anteriores; obesidad avanzada; migraña la cual puede estar acompañada de alteraciones del movimiento, diagnóstico no esclarecido de sangrado genitales.

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 indicaciones
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto PIL versión 15.0.
- Información para prescribir CCDS versión 10.0.

Nuevas Indicaciones: Anticoncepción hormonal. Tratamiento de acné papulopustular moderado en mujeres para quienes está indicada la anticoncepción hormonal con etinilestradiol/acetato de clormadinona.

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



Nuevas Contraindicaciones: Los anticonceptivos orales combinados (AOC) no se deben tomar cuando se dan las circunstancias descritas a continuación.

Belara® debería interrumpirse inmediatamente si aparece alguno de estos condicionantes durante su uso:

- Trombosis arterial o venosa existente o preexistente (por ejemplo trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, infarto cerebral)
- Signos iniciales o prodrómicos de trombosis, tromboflebitis o síntomas embólicos (por ejemplo, episodio isquémico transitorio, angina de pecho)
- Cirugía programada (al menos con antelación de 4 semanas) y durante un periodo de inmovilización, como el que se produce tras un accidente (por ejemplo, un yeso colocado después de un accidente)
- Diabetes mellitus con cambios vasculares
- Diabetes mellitus no controlada
- Hipertensión arterial no controlada o aumento significativo de la presión arterial (valores constantemente por encima de 140/90 mm Hg)
- Predisposición hereditaria o adquirida a la trombosis venosa o arterial, como resistencia a la APC, deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, hiperhomocisteinemia y anticuerpos-antifosfolípidos (anticuerpos cardiolipínicos, anticoagulantes lúpicos)
- Hepatitis, ictericia, trastornos de la función hepática hasta que los valores hepáticos vuelvan a la normalidad
- Prurito generalizado, colestasis, especialmente durante un embarazo previo o terapia con estrógenos
- Síndrome de Dubin-Johnson, síndrome de Rotor, alteraciones del flujo biliar
- Antecedentes o existencia de tumores hepáticos
- Dolor epigástrico severo, hepatomegalia o síntomas de hemorragia intra-abdominal
- Primera ocurrencia o repetición de porfiria (las tres formas, en particular la porfiria adquirida)
- Presencia o antecedentes de tumores malignos sensibles a hormonas, por ejemplo, de mama o de útero
- Alteraciones graves del metabolismo lipídico
- Pancreatitis o antecedentes de la misma, si está asociada a hipertrigliceridemia severa
- Primeros síntomas de cefaleas migrañosas o episodios más frecuentes de cefaleas severas inusuales
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales (“migraña acompañada”)

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



- Alteraciones sensoriales agudas, por ejemplo, alteraciones visuales o auditivas
- Alteraciones motoras (particularmente paresia)
- Aumento de ataques epilépticos
- Depresión grave
- Otosclerosis recrudesciente durante embarazos anteriores
- Amenorrea de causa desconocida
- Hiperplasia endometrial
- Hemorragia genital de causa desconocida.
- Hipersensibilidad al acetato de clormadinona, etinilestradiol o a alguno de los excipientes.

Un factor de riesgo grave o múltiples factores de riesgo de trombosis arterial o venosa pueden constituir una contraindicación.

Nuevas precauciones y advertencias: El tabaquismo aumenta el riesgo de reacciones adversas cardiovasculares severas de los anticonceptivos orales combinados (AOC). El riesgo aumenta en fumadoras y con la edad, en particular, en mujeres por encima de los 35 años. Las mujeres con más de 35 años deberán utilizar otro método anticonceptivo.

La administración de AOC se asocia con un aumento del riesgo de diversas enfermedades graves, como infarto de miocardio, tromboembolismo, infarto cerebral o neoplasias hepáticas. Otros factores de riesgo, como hipertensión arterial, hiperlipidemia, obesidad y diabetes aumentan significativamente el riesgo de morbilidad y mortalidad.

Si está presente alguna de las condiciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación, se debe considerar la relación beneficio/riesgo en el uso de Belara® y se debe informar a la mujer antes de que empiece a tomar las tabletas. Si se desarrolla o empeora alguna de estas enfermedades o factores de riesgo durante la administración, se debe aconsejar a la mujer que consulte a su médico, el cual deberá entonces decidir si el tratamiento se debe discontinuar.

- Tromboembolismo y otras enfermedades vasculares:

Los resultados de estudios epidemiológicos indican una relación entre el uso de un anticonceptivo oral y una elevación del riesgo de enfermedades arteriales y venosas trombóticas y tromboembólicas, como infarto de miocardio, apoplejía, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Estos acontecimientos son raros.

El uso de algunos anticonceptivos orales combinados (AOC) conlleva un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) comparado con la no utilización de

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



los mismos. El aumento de riesgo de tromboembolismo venoso es mayor durante el primer año en que la mujer utiliza un anticonceptivo oral combinado. Este aumento del riesgo es menor que el riesgo de tromboembolismo venoso asociado al embarazo, estimándose en 60 casos por cada 100,000 embarazos. El tromboembolismo venoso es mortal en el 1-2 % de los casos.

Se desconoce si Belara® afecta el riesgo de tromboembolismo venoso comparado con otros anticonceptivos orales combinados.

El riesgo de tromboembolismo venoso aumenta cuando al uso de AOC se añaden los siguientes factores:

- Edad
- Antecedentes familiares (es decir, trombosis venosa en uno de los hermanos o padres a una edad relativamente joven). Si se sospecha que hay predisposición hereditaria, es conveniente remitir a la mujer para que sea examinada por un especialista antes de decidir si empieza a tomar AOC.
- Largo período de inmovilización
- Obesidad (índice de masa corporal $> 30 \text{ kg/m}^2$).

El riesgo de tromboembolismo arterial aumenta con los siguientes factores:

- Edad
- Tabaquismo
- Dislipoproteinemia
- Obesidad (índice de masa corporal $> 30 \text{ kg/m}^2$).
- Hipertensión arterial
- Valvulopatía
- Fibrilación auricular
- Antecedentes familiares (es decir, trombosis arterial en uno de los hermanos o padres a una edad relativamente joven). Si se sospecha que hay predisposición hereditaria, es conveniente remitir a la mujer para que sea examinada por un especialista antes de decidir si empieza a tomar un AOC.

Otras condiciones médicas relacionadas con la circulación sanguínea son diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y la anemia drepanocítica.

Cuando se valora la relación riesgo/beneficio, se debe considerar que el tratamiento apropiado de esos factores puede reducir el riesgo de trombosis. Se debe tener en consideración el riesgo incrementado de tromboembolismo durante el puerperio.

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



No está claro si existe una relación entre la tromboflebitis superficial y/o las venas varicosas en la etiología del tromboembolismo venoso.

Los posibles síntomas de trombosis arterial o venosa pueden ser:

- Dolor y/o hinchazón en una pierna
- Dolor torácico severo repentino independientemente de si el dolor irradia o no al brazo izquierdo
- Disnea repentina, aparición repentina de tos de causa desconocida
- Cefalea intensa inesperada de larga duración
- Pérdida repentina total o parcial de la visión, diplopía, alteraciones del habla o afasia
- Mareo, colapso que puede incluir una crisis epiléptica focal
- Debilidad repentina o disestesia significativa en un lado o en una parte del cuerpo
- Alteraciones motoras.
- Dolor abdominal agudo.

Las usuarias de AOC deberán saber que deben consultar a su médico en el caso de que se presenten síntomas de trombosis. Belara® debe suspenderse si existe sospecha o confirmación de trombosis.

Un aumento en la frecuencia o gravedad de la migraña durante el uso de anticonceptivos orales combinados (que puede ser prodrómico de un evento cardiovascular) puede ser razón para la discontinuación inmediata del anticonceptivo oral combinado.

- Tumores:

Algunos estudios epidemiológicos indican que el uso prolongado de anticonceptivos orales es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer cervical en mujeres infectadas con el virus del papiloma humano (VPH). No obstante, todavía hay controversia acerca de la extensión a la cual este hallazgo es influenciado por los efectos coexistentes (por ejemplo, diferencias en el número de parejas sexuales o el uso de medidas anticonceptivas mecánicas).

Un metanálisis de 54 estudios epidemiológicos mostró un ligero aumento del riesgo relativo ($RR = 1.24$) de cáncer de mama en mujeres que están utilizando actualmente AOC. Durante los 10 años siguientes tras interrumpir el uso, este riesgo vuelve gradualmente al riesgo básico asociado a la edad. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres de menos de 40 años de edad, el número excesivo de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de AOC es pequeño en relación con el riesgo global de cáncer de mama.

En raras ocasiones se han reportado casos de tumores hepáticos benignos, y en casos todavía más raros tumores malignos, durante la administración de

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



anticonceptivos orales. En casos aislados, estos tumores han conducido a hemorragias intraabdominales potencialmente mortales. En el caso de dolor abdominal severo que no cede espontáneamente, hepatomegalia o signos de hemorragia intraabdominal, deberá tenerse en cuenta la posibilidad de un tumor hepático y se debe descontinuar Belara®.

- Otras enfermedades:

Se ha reportado un ligero incremento de la presión arterial en muchas de las mujeres que toman anticonceptivos orales, pero es raro un aumento clínicamente significativo. No se ha confirmado la relación existente entre el uso de un anticonceptivo oral y la hipertensión arterial clínica. Si el aumento de la presión arterial es clínicamente significativo durante el uso de Belara®, el médico debería retirar la preparación y tratar la hipertensión. El uso de Belara® puede reanudarse si con el tratamiento antihipertensivo la presión arterial vuelve a sus valores normales.

En mujeres con antecedentes de herpes gestacional puede producirse una recurrencia durante la administración de los AOC.

En mujeres con antecedentes personales o familiares de hipertrigliceridemia, el riesgo de pancreatitis aumenta durante la administración de AOC. En el caso de alteraciones agudas o crónicas de la función hepática puede ser necesario interrumpir el uso de anticonceptivos orales combinados hasta que los valores de la función hepática vuelvan a la normalidad. En caso de una recurrencia de ictericia colestásica ocurrida primero durante el embarazo o el uso previo de hormonas sexuales, se requiere la interrupción del uso de anticonceptivos orales combinados.

Los AOC pueden afectar la resistencia periférica a la insulina o la tolerancia a la glucosa, por lo que las pacientes diabéticas deben ser monitorizadas cuidadosamente mientras tomen anticonceptivos orales.

Con poca frecuencia puede aparecer cloasma, en particular, en mujeres con historia de cloasma gestacional. Las mujeres con tendencia a desarrollar cloasma deberían evitar exposiciones al sol y a la radiación ultravioleta durante el uso de los anticonceptivos orales.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

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



- La modificación de indicaciones
- La modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- El Inserto PIL versión 15.0.
- La Información para prescribir CCDS versión 10.0.

Nuevas Indicaciones: Anticoncepción hormonal. Tratamiento de acné papulo-pustular moderado en mujeres para quienes está indicada la anticoncepción hormonal con etinilestradiol/acetato de clormadinona.

Nuevas Contraindicaciones: Los anticonceptivos orales combinados (AOC) no se deben tomar cuando se dan las circunstancias descritas a continuación.

Belara® debería interrumpirse inmediatamente si aparece alguno de estos condicionantes durante su uso:

- Trombosis arterial o venosa existente o preexistente (por ejemplo trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, infarto cerebral)
- Signos iniciales o prodrómicos de trombosis, tromboflebitis o síntomas embólicos (por ejemplo, episodio isquémico transitorio, angina de pecho)
- Cirugía programada (al menos con antelación de 4 semanas) y durante un periodo de inmovilización, como el que se produce tras un accidente (por ejemplo, un yeso colocado después de un accidente)
- Diabetes mellitus con cambios vasculares
- Diabetes mellitus no controlada
- Hipertensión arterial no controlada o aumento significativo de la presión arterial (valores constantemente por encima de 140/90 mm Hg)
- Predisposición hereditaria o adquirida a la trombosis venosa o arterial, como resistencia a la APC, deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, hiperhomocisteinemia y anticuerpos-antifosfolípidos (anticuerpos cardiolipínicos, anticoagulantes lúpicos)
- Hepatitis, ictericia, trastornos de la función hepática hasta que los valores hepáticos vuelvan a la normalidad
- Prurito generalizado, colestasis, especialmente durante un embarazo previo o terapia con estrógenos
- Síndrome de Dubin-Johnson, síndrome de Rotor, alteraciones del flujo biliar
- Antecedentes o existencia de tumores hepáticos

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



- Dolor epigástrico severo, hepatomegalia o síntomas de hemorragia intra-abdominal
- Primera ocurrencia o repetición de porfiria (las tres formas, en particular la porfiria adquirida)
- Presencia o antecedentes de tumores malignos sensibles a hormonas, por ejemplo, de mama o de útero
- Alteraciones graves del metabolismo lipídico
- Pancreatitis o antecedentes de la misma, si está asociada a hipertrigliceridemia severa
- Primeros síntomas de cefaleas migrañosas o episodios más frecuentes de cefaleas severas inusuales
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales (“migraña acompañada”)
- Alteraciones sensoriales agudas, por ejemplo, alteraciones visuales o auditivas
- Alteraciones motoras (particularmente paresia)
- Aumento de ataques epilépticos
- Depresión grave
- Otosclerosis recrudesciente durante embarazos anteriores
- Amenorrea de causa desconocida
- Hiperplasia endometrial
- Hemorragia genital de causa desconocida.
- Hipersensibilidad al acetato de clormadinona, etinilestradiol o a alguno de los excipientes.

Un factor de riesgo grave o múltiples factores de riesgo de trombosis arterial o venosa pueden constituir una contraindicación.

Nuevas precauciones y advertencias: El tabaquismo aumenta el riesgo de reacciones adversas cardiovasculares severas de los anticonceptivos orales combinados (AOC). El riesgo aumenta en fumadoras y con la edad, en particular, en mujeres por encima de los 35 años. Las mujeres con más de 35 años deberán utilizar otro método anticonceptivo.

La administración de AOC se asocia con un aumento del riesgo de diversas enfermedades graves, como infarto de miocardio, tromboembolismo, infarto cerebral o neoplasias hepáticas. Otros factores de riesgo, como hipertensión arterial, hiperlipidemia, obesidad y diabetes aumentan significativamente el riesgo de morbilidad y mortalidad.

Si está presente alguna de las condiciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación, se debe considerar la relación beneficio/riesgo en el uso de Belara® y se debe informar a la mujer antes de que empiece a tomar las tabletas. Si se desarrolla o empeora alguna de estas enfermedades o factores de riesgo durante la administración, se

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



debe aconsejar a la mujer que consulte a su médico, el cual deberá entonces decidir si el tratamiento se debe discontinuar.

- Tromboembolismo y otras enfermedades vasculares:

Los resultados de estudios epidemiológicos indican una relación entre el uso de un anticonceptivo oral y una elevación del riesgo de enfermedades arteriales y venosas trombóticas y tromboembólicas, como infarto de miocardio, apoplejía, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Estos acontecimientos son raros.

El uso de algunos anticonceptivos orales combinados (AOC) conlleva un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) comparado con la no utilización de los mismos. El aumento de riesgo de tromboembolismo venoso es mayor durante el primer año en que la mujer utiliza un anticonceptivo oral combinado. Este aumento del riesgo es menor que el riesgo de tromboembolismo venoso asociado al embarazo, estimándose en 60 casos por cada 100,000 embarazos. El tromboembolismo venoso es mortal en el 1-2 % de los casos.

Se desconoce si Belara® afecta el riesgo de tromboembolismo venoso comparado con otros anticonceptivos orales combinados.

El riesgo de tromboembolismo venoso aumenta cuando al uso de AOC se añaden los siguientes factores:

- Edad
- Antecedentes familiares (es decir, trombosis venosa en uno de los hermanos o padres a una edad relativamente joven). Si se sospecha que hay predisposición hereditaria, es conveniente remitir a la mujer para que sea examinada por un especialista antes de decidir si empieza a tomar AOC.
- Largo período de inmovilización
- Obesidad (índice de masa corporal $> 30 \text{ kg/m}^2$).

El riesgo de tromboembolismo arterial aumenta con los siguientes factores:

- Edad
- Tabaquismo
- Dislipoproteinemia
- Obesidad (índice de masa corporal $> 30 \text{ kg/m}^2$).
- Hipertensión arterial
- Valvulopatía
- Fibrilación auricular

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



- **Antecedentes familiares (es decir, trombosis arterial en uno de los hermanos o padres a una edad relativamente joven). Si se sospecha que hay predisposición hereditaria, es conveniente remitir a la mujer para que sea examinada por un especialista antes de decidir si empieza a tomar un AOC.**

Otras condiciones médicas relacionadas con la circulación sanguínea son diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y la anemia drepanocítica.

Cuando se valora la relación riesgo/beneficio, se debe considerar que el tratamiento apropiado de esos factores puede reducir el riesgo de trombosis.

Se debe tener en consideración el riesgo incrementado de tromboembolismo durante el puerperio.

No está claro si existe una relación entre la tromboflebitis superficial y/o las venas varicosas en la etiología del tromboembolismo venoso.

Los posibles síntomas de trombosis arterial o venosa pueden ser:

- **Dolor y/o hinchazón en una pierna**
- **Dolor torácico severo repentino independientemente de si el dolor irradia o no al brazo izquierdo**
- **Disnea repentina, aparición repentina de tos de causa desconocida**
- **Cefalea intensa inesperada de larga duración**
- **Pérdida repentina total o parcial de la visión, diplopía, alteraciones del habla o afasia**
- **Mareo, colapso que puede incluir una crisis epiléptica focal**
- **Debilidad repentina o disestesia significativa en un lado o en una parte del cuerpo**
- **Alteraciones motoras.**
- **Dolor abdominal agudo.**

Las usuarias de AOC deberán saber que deben consultar a su médico en el caso de que se presenten síntomas de trombosis. Belara® debe suspenderse si existe sospecha o confirmación de trombosis.

Un aumento en la frecuencia o gravedad de la migraña durante el uso de anticonceptivos orales combinados (que puede ser prodrómico de un evento cardiovascular) puede ser razón para la discontinuación inmediata del anticonceptivo oral combinado.

- Tumores:

Algunos estudios epidemiológicos indican que el uso prolongado de anticonceptivos orales es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer

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



cervical en mujeres infectadas con el virus del papiloma humano (VPH). No obstante, todavía hay controversia acerca de la extensión a la cual este hallazgo es influenciado por los efectos coexistentes (por ejemplo, diferencias en el número de parejas sexuales o el uso de medidas anticonceptivas mecánicas).

Un metanálisis de 54 estudios epidemiológicos mostró un ligero aumento del riesgo relativo ($RR = 1.24$) de cáncer de mama en mujeres que están utilizando actualmente AOC. Durante los 10 años siguientes tras interrumpir el uso, este riesgo vuelve gradualmente al riesgo básico asociado a la edad. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres de menos de 40 años de edad, el número excesivo de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de AOC es pequeño en relación con el riesgo global de cáncer de mama.

En raras ocasiones se han reportado casos de tumores hepáticos benignos, y en casos todavía más raros tumores malignos, durante la administración de anticonceptivos orales. En casos aislados, estos tumores han conducido a hemorragias intraabdominales potencialmente mortales. En el caso de dolor abdominal severo que no cede espontáneamente, hepatomegalia o signos de hemorragia intraabdominal, deberá tenerse en cuenta la posibilidad de un tumor hepático y se debe discontinuar Belara®.

- Otras enfermedades:

Se ha reportado un ligero incremento de la presión arterial en muchas de las mujeres que toman anticonceptivos orales, pero es raro un aumento clínicamente significativo. No se ha confirmado la relación existente entre el uso de un anticonceptivo oral y la hipertensión arterial clínica. Si el aumento de la presión arterial es clínicamente significativo durante el uso de Belara®, el médico debería retirar la preparación y tratar la hipertensión. El uso de Belara® puede reanudarse si con el tratamiento antihipertensivo la presión arterial vuelve a sus valores normales.

En mujeres con antecedentes de herpes gestacional puede producirse una recurrencia durante la administración de los AOC.

En mujeres con antecedentes personales o familiares de hipertrigliceridemia, el riesgo de pancreatitis aumenta durante la administración de AOC. En el caso de alteraciones agudas o crónicas de la función hepática puede ser necesario interrumpir el uso de anticonceptivos orales combinados hasta que los valores de la función hepática vuelvan a la normalidad. En caso de una recurrencia de ictericia colestásica ocurrida primero durante el embarazo o el uso previo de

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



hormonas sexuales, se requiere la interrupción del uso de anticonceptivos orales combinados.

Los AOC pueden afectar la resistencia periférica a la insulina o la tolerancia a la glucosa, por lo que las pacientes diabéticas deben ser monitorizadas cuidadosamente mientras tomen anticonceptivos orales.

Con poca frecuencia puede aparecer cloasma, en particular, en mujeres con historia de cloasma gestacional. Las mujeres con tendencia a desarrollar cloasma deberían evitar exposiciones al sol y a la radiación ultravioleta durante el uso de los anticonceptivos orales.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

3.3.19. REBETOL CÁPSULAS

Expediente : 230750
Radicado : 12005879
Fecha : 2012/01/27
Interesado : Schering Plough S.A

Composición: Cada cápsula dura contiene ribavirina 200 mg.

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Antiviral en influenza, fiebre de lassa, hepatitis A y B.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia. Aumento transitorio de la bilirrubina, niños menores de dos años, daño renal.

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 indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones.

Nuevas Indicaciones: Las cápsulas Rebetol están indicadas en combinación con Interferón alfa-2b Pegilado o con Interferón alfa-2b para el tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes adultos no tratados previamente con Interferón alfa o que han recidivado después de la terapia con Interferón alfa.

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



Los pacientes deben tener 18 años de edad o más y presentar enfermedad hepática compensada.

Las cápsulas Rebetol deben ser utilizadas solamente en combinación con solución inyectable de PegInterferón alfa-2b o de Interferón alfa-2b. Para obtener información sobre la acción de PegInterferón alfa-2b o de Interferón alfa-2b, consultar la información para prescribir cada agente.

Nuevas contraindicaciones: Consultar la información para prescripción de PegInterferón alfa-2b o Interferón alfa-2b para contraindicaciones adicionales.

- Antecedentes de hipersensibilidad a la Ribavirina o a cualquier componente de las cápsulas Rebetol.
- Antecedentes de enfermedad cardíaca previa severa, incluso enfermedad cardíaca inestable o no controlada, dentro de los previos seis meses.
- Mujeres embarazadas. El tratamiento combinado con Rebetol no debe iniciarse hasta tanto no se haya recibido un informe de resultado negativo a prueba de embarazo, obtenido inmediatamente antes de instituir el tratamiento.
- Hombres cuyas parejas mujeres están embarazadas.
- Mujeres en período de lactancia.
- Hemoglobinopatías (por ejemplo, talasemia, anemia drepanocítica).
- Afecciones médicas severas, debilitantes, incluidos pacientes con insuficiencia renal crónica o depuración de creatinina < 50 mL/minuto.
- Existencia o antecedentes de afección psiquiátrica severa, particularmente depresión severa, ideas suicidas o intento de suicidio.
- Trastorno hepático severo o cirrosis hepática descompensada.
- Hepatitis autoinmune o antecedentes de enfermedad autoinmune.

Nuevas precauciones y advertencias: Según los resultados de estudios clínicos, el uso de la Ribavirina como Monoterapia no es eficaz, por lo que las cápsulas Rebetol no deben usarse por sí solas. La inocuidad y eficacia del tratamiento combinado se ha establecido solamente usando cápsulas Rebetol conjuntamente con solución inyectable de PegInterferón alfa-2b o Interferón alfa-2b. Existen variaciones en la posología, vías de administración y reacciones adversas entre las diversas marcas de Interferón. Por consiguiente, solamente debe usarse solución inyectable de PegInterferón alfa 2b o de Interferón alfa-2b en combinación con las cápsulas Rebetol.

- Riesgo de teratogénesis:

Datos preclínicos: Se ha demostrado un potencial teratogénico y/o embriocida significativo para la Ribavirina en todas las especies animales en que se efectuaron estudios adecuados, ocurriendo a dosis de un décimo o a un

vigésimo de la dosis humana recomendada. Se observaron deformaciones del cráneo, el paladar, el ojo, la mandíbula, las extremidades, el esqueleto y el tracto gastrointestinal. La incidencia y severidad de los efectos teratógenos aumentaron al incrementarse la dosis de Ribavirina. Hubo reducción de la supervivencia de fetos y crías. En los estudios en animales, la Ribavirina causó cambios en el semen a dosis inferiores a la dosis clínica.

Pacientes mujeres: La terapia con Ribavirina no debe usarse en mujeres embarazadas. Se debe tener sumo cuidado de evitar el embarazo en pacientes. El tratamiento con Rebetol no debe iniciarse hasta no haberse recibido un informe de resultado negativo a la prueba de embarazo inmediatamente antes de iniciarse la administración. Las mujeres con potencial de gestar y sus parejas deben usar, cada uno, un agente anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y por seis meses después de haber concluido su administración; deben realizarse rutinariamente pruebas mensuales de embarazo durante todo este tiempo. Si ocurriese embarazo durante el tratamiento o dentro de los seis meses posteriores a su suspensión, se debe informar a la paciente acerca del riesgo teratógico significativo de la Ribavirina para el feto.

Pacientes hombres y sus parejas mujeres: Se debe tener sumo cuidado de evitar el embarazo en parejas de pacientes hombres que reciben tratamiento con Rebetol. La Ribavirina se acumula intracelularmente y es depurada muy lentamente del cuerpo. No se sabe si la Ribavirina contenida en el semen ejercerá sus conocidos efectos teratógenos al fertilizar al óvulo. Los pacientes hombres y sus parejas mujeres en edad de gestar deben, por lo tanto, ser aconsejados acerca de usar, cada uno, un agente anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Ribavirina y por los seis meses posteriores a su conclusión.

Carcinogénesis y mutagénesis: Estudios convencionales de carcinogénesis en roedores con exposiciones bajas comparadas con la exposición humana en condiciones terapéuticas (factor 0,1 en ratas y 1 en ratones), no reveló carcinogenicidad. Adicionalmente, en un estudio de 26 semanas usando el modelo de ratones de p53 (+/-) heterocigoto, la ribavirina no produjo tumores con la dosis máxima tolerada de 300 mg/kg (factor de exposición plasmática aproximadamente 2,5 comparada con la exposición humana). Estos estudios no sugieren un potencial carcinogénico de ribavirina en humanos.

La Ribavirina es mutagénica en algunos ensayos de genotoxicidad in vivo e in vitro.

Hemólisis/anemia: En los estudios clínicos se observó una reducción a < 10 g/dL en las concentraciones de hemoglobina hasta en el 14% de los pacientes tratados con Rebetol en combinación con solución de Interferón alfa-2b. Aunque la Ribavirina no tuvo efectos cardiovasculares directos, la anemia

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



asociada con las cápsulas Rebetol puede causar un deterioro de la función cardiaca o exacerbación de los síntomas de enfermedad coronaria, o ambos tipos de efectos. Por consiguiente, Rebetol debe administrarse con cautela en combinación con solución de PegInterferón alfa-2b o de Interferón alfa-2b a pacientes con enfermedad cardiaca previa. Debe evaluarse la situación cardiaca del paciente antes de iniciarse el tratamiento y vigilarse clínicamente durante el mismo; en caso de ocurrir cualquier deterioro, el tratamiento debe suspenderse.

Hipersensibilidad aguda: Si se observa una reacción de hipersensibilidad aguda (por ejemplo, urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxia), debe suspenderse inmediatamente la administración de Rebetol en combinación con solución de PegInterferón alfa 2-b o de Interferón alfa-2b e instituirse el tratamiento médico apropiado. Las erupciones cutáneas pasajeras no requieren la interrupción del tratamiento.

Función hepática: En raros casos se observó hepatotoxicidad, en algunos casos fatales, con la administración de Interferón alfa-2b. Cualquier paciente que exhiba anormalidades significativas de la función hepática durante el tratamiento debe vigilarse estrechamente. El tratamiento debe suspenderse si los signos y síntomas progresan. La combinación de Rebetol con PegInterferón alfa-2b o Interferón alfa-2b está contraindicada en presencia de trastornos hepáticos severos o de enfermedad hepática descompensada.

Función renal: Antes de iniciarse la administración de Rebetol debe evaluarse la función renal de todos los pacientes.

Trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso central (SNC): En algunos pacientes hubo efectos severos sobre el SNC, particularmente depresión, ideas suicidas e intento de suicidio, durante el tratamiento con la combinación de Rebetol y PegInterferón alfa-2b o Interferón alfa-2b, incluso después de discontinuado el tratamiento o hasta 6 meses. Entre niños y adolescentes, tratados con Rebetol en combinación con interferón alfa-2b ideas suicidas e intento de suicidio fueron reportados de manera mas frecuente comparados con adultos (2.4 % vs 1 %) durante y hasta después de 6 meses de retirado el tratamiento. Como en los adultos, niños y adolescentes experimentaron otras reacciones adversas psiquiátricas (depresión, labilidad emocional y somnolencia). Otros efectos a nivel de SNC incluyendo comportamiento agresivo (algunas veces dirigidos a otros como ideales suicidas), trastorno bipolar, manía, confusión y alteraciones del estado mental han sido observados con alfa-inteferones. Los pacientes se les deben monitorear de cerca por signos y síntomas de trastornos psiquiátricos. Si tales síntomas aparecen, el potencial de seriedad de estos efectos indeseados debe ser tenido en cuenta por el medico y la necesidad de un adecuado tratamiento debe ser considerado. Si los síntomas psiquiátricos persisten o empeoran, o se identifica

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



una idea suicida, es recomendado que el tratamiento con Rebetol y peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b sea discontinuado y se le realice seguimiento psiquiátrico apropiadamente.

Pacientes con historial o existencia de condiciones psiquiátricas severas, o abuso de sustancias: el uso de Rebetol e interferón alfa-2b o peginterferón alfa-2b en niños y adolescentes con existencia o historial de condiciones psiquiátricas severas esta contraindicado. Si el tratamiento con Rebetol en combinación con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b se justifica necesaria en pacientes con existencia o historial de condiciones severas, el tratamiento debe ser iniciado después de haberse asegurado un diagnóstico apropiado y un manejo terapéutico de las condiciones psiquiátricas.

Se puede asociar el tratamiento con interferones a síntomas exacerbados de trastornos psiquiátricos en pacientes infectados HCV, con trastornos psiquiátricos y de uso de sustancias concomitantes. Si el tratamiento se justifica necesario en pacientes antes de presentar condiciones psiquiátricas o con trastornos en el uso de sustancias, para alcanzar adherencia exitosa al tratamiento con interferones, manejo adecuado de síntomas psiquiátricos y de uso de sustancias requiere una estrategia de revisión individualizada y monitoreo de síntomas frecuentes. Una temprana intervención para trato o desarrollo de síntomas neuropsiquiátricos y uso de sustancias es recomendado.

Cardiovascular: Los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca congestiva, infarto de miocardio y/o trastornos arrítmicos previos o corrientes, deben ser vigilados estrechamente. Deben tomarse electrocardiogramas de los pacientes con anormalidades cardíacas previas, antes y durante el curso de tratamiento. Las arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) normalmente responden al tratamiento convencional pero pueden necesitar la suspensión del tratamiento.

Pacientes coinfectados con HIV/HCV: Los pacientes que reciban tratamiento con NRTI y con ribavirina e interferón alfa 2b o peginterferon alfa 2b pueden estar en riesgo aumentado de toxicidad mitocondrial, acidosis láctica y descompensación hepática.

Los pacientes coinfectados con cirrosis avanzada que reciben terapia HAART pueden tener un riesgo aumentado de descompensación y muerte. Agregar tratamiento con interferones alfa sólo o en combinación con ribavirina puede aumentar el riesgo en este grupo de pacientes.

Pruebas de laboratorio: Antes de iniciarse el tratamiento deben efectuarse pruebas hemáticas y análisis de sangre normales (recuento sanguíneo completo [RSC] y diferencial, recuento de plaquetas, electrolitos, creatinina

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



sérica, pruebas de función hepática, ácido úrico) y una pruebas de función tiroidea en todos los pacientes.

Los valores basales aceptables, que pueden considerarse como una guía antes de iniciar Rebetol en combinación con solución de PegInterferón alfa-2b o de Interferón alfa-2b son:

Hemoglobina	12 g/dL (mujeres) 13 g/dL (hombres)
Plaquetas	100.000/mm ³
Recuento de neutrófilos	1.500/mm ³
O concentraciones de HET deben estar dentro de los límites normales	

Estas evaluaciones de laboratorio deben realizarse antes y a las semanas 2 y 4 de tratamiento, así como periódicamente después, cuando sea clínicamente apropiado.

Para mujeres con potencial de gestar: Las pacientes mujeres deben someterse a una prueba rutinaria de embarazo mensualmente durante el tratamiento y por los seis meses posteriores. Las parejas mujeres de pacientes hombres deben someterse a una prueba rutinaria de embarazo mensualmente durante el tratamiento y por los seis meses posteriores.

El ácido úrico puede aumentar con Rebetol debido a la hemólisis; por consiguiente, el potencial para desarrollar gota debe vigilarse cuidadosamente en los pacientes predispuestos.

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

- La modificación de indicaciones.
- La modificación de contraindicaciones.

Nuevas Indicaciones: Las cápsulas Rebetol están indicadas en combinación con Interferón alfa-2b Pegilado o con Interferón alfa-2b para el tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes adultos no tratados previamente con Interferón alfa o que han recidivado después de la terapia con Interferón alfa.

Los pacientes deben tener 18 años de edad o más y presentar enfermedad hepática compensada.

Las cápsulas Rebetol deben ser utilizadas solamente en combinación con solución inyectable de PegInterferón alfa-2b o de Interferón alfa-2b. Para

obtener información sobre la acción de PegInterferón alfa-2b o de Interferón alfa-2b, consultar la información para prescribir cada agente.

Nuevas contraindicaciones: Consultar la información para prescripción de PegInterferón alfa-2b o Interferón alfa-2b para contraindicaciones adicionales.

- Antecedentes de hipersensibilidad a la ribavirina o a cualquier componente de las cápsulas Rebetol.
- Antecedentes de enfermedad cardíaca previa severa, incluso enfermedad cardíaca inestable o no controlada, dentro de los previos seis meses.
- Mujeres embarazadas. El tratamiento combinado con Rebetol no debe iniciarse hasta tanto no se haya recibido un informe de resultado negativo a prueba de embarazo, obtenido inmediatamente antes de instituir el tratamiento.
- Hombres cuyas parejas mujeres están embarazadas.
- Mujeres en período de lactancia.
- Hemoglobinopatías (por ejemplo, talasemia, anemia drepanocítica).
- Afecciones médicas severas, debilitantes, incluidos pacientes con insuficiencia renal crónica o depuración de creatinina < 50 mL/minuto.
- Existencia o antecedentes de afección psiquiátrica severa, particularmente depresión severa, ideas suicidas o intento de suicidio.
- Trastorno hepático severo o cirrosis hepática descompensada.
- Hepatitis autoinmune o antecedentes de enfermedad autoinmune.

Nuevas precauciones y advertencias: Según los resultados de estudios clínicos, el uso de la ribavirina como monoterapia no es eficaz, por lo que las cápsulas Rebetol no deben usarse por sí solas. La inocuidad y eficacia del tratamiento combinado se ha establecido solamente usando cápsulas Rebetol conjuntamente con solución inyectable de PegInterferón alfa-2b o Interferón alfa-2b. Existen variaciones en la posología, vías de administración y reacciones adversas entre las diversas marcas de Interferón. Por consiguiente, solamente debe usarse solución inyectable de PegInterferón alfa 2b o de Interferón alfa-2b en combinación con las cápsulas Rebetol.

- **Riesgo de teratogénesis:**

Datos preclínicos: Se ha demostrado un potencial teratígeno y/o embriocida significativo para la Ribavirina en todas las especies animales en que se efectuaron estudios adecuados, ocurriendo a dosis de un décimo o a un vigésimo de la dosis humana recomendada. Se observaron deformaciones del cráneo, el paladar, el ojo, la mandíbula, las

extremidades, el esqueleto y el tracto gastrointestinal. La incidencia y severidad de los efectos teratogénos aumentaron al incrementarse la dosis de Ribavirina. Hubo reducción de la supervivencia de fetos y crías. En los estudios en animales, la Ribavirina causó cambios en el semen a dosis inferiores a la dosis clínica.

Pacientes mujeres: La terapia con Ribavirina no debe usarse en mujeres embarazadas. Se debe tener sumo cuidado de evitar el embarazo en pacientes. El tratamiento con Rebetol no debe iniciarse hasta no haberse recibido un informe de resultado negativo a la prueba de embarazo inmediatamente antes de iniciarse la administración. Las mujeres con potencial de gestar y sus parejas deben usar, cada uno, un agente anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y por seis meses después de haber concluido su administración; deben realizarse rutinariamente pruebas mensuales de embarazo durante todo este tiempo. Si ocurriese embarazo durante el tratamiento o dentro de los seis meses posteriores a su suspensión, se debe informar a la paciente acerca del riesgo teratogéno significativo de la Ribavirina para el feto.

Pacientes hombres y sus parejas mujeres: Se debe tener sumo cuidado de evitar el embarazo en parejas de pacientes hombres que reciben tratamiento con Rebetol. La Ribavirina se acumula intracelularmente y es depurada muy lentamente del cuerpo. No se sabe si la Ribavirina contenida en el semen ejercerá sus conocidos efectos teratogénos al fertilizar al óvulo. Los pacientes hombres y sus parejas mujeres en edad de gestar deben, por lo tanto, ser aconsejados acerca de usar, cada uno, un agente anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Ribavirina y por los seis meses posteriores a su conclusión.

Carcinogénesis y mutagénesis: Estudios convencionales de carcinogénesis en roedores con exposiciones bajas comparadas con la exposición humana en condiciones terapéuticas (factor 0,1 en ratas y 1 en ratones), no reveló carcinogenicidad. Adicionalmente, en un estudio de 26 semanas usando el modelo de ratones de p53 (+/-) heterocigoto, la ribavirina no produjo tumores con la dosis máxima tolerada de 300 mg/kg (factor de exposición plasmática aproximadamente 2,5 comparada con la exposición humana). Estos estudios no sugieren un potencial carcinogénico de ribavirina en humanos.

La Ribavirina es mutagénica en algunos ensayos de genotoxicidad in vivo e in vitro.

Hemólisis/anemia: En los estudios clínicos se observó una reducción a < 10 g/dL en las concentraciones de hemoglobina hasta en el 14% de los pacientes tratados con Rebetol en combinación con solución de

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



Interferón alfa-2b. Aunque la Ribavirina no tuvo efectos cardiovasculares directos, la anemia asociada con las cápsulas Rebetol puede causar un deterioro de la función cardíaca o exacerbación de los síntomas de enfermedad coronaria, o ambos tipos de efectos. Por consiguiente, Rebetol debe administrarse con cautela en combinación con solución de PegInterferón alfa-2b o de Interferón alfa-2b a pacientes con enfermedad cardíaca previa. Debe evaluarse la situación cardíaca del paciente antes de iniciarse el tratamiento y vigilarse clínicamente durante el mismo; en caso de ocurrir cualquier deterioro, el tratamiento debe suspenderse.

Hipersensibilidad aguda: Si se observa una reacción de hipersensibilidad aguda (por ejemplo, urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxia), debe suspenderse inmediatamente la administración de Rebetol en combinación con solución de PegInterferón alfa 2-b o de Interferón alfa-2b e instituirse el tratamiento médico apropiado. Las erupciones cutáneas pasajeras no requieren la interrupción del tratamiento.

Función hepática: En raros casos se observó hepatotoxicidad, en algunos casos fatales, con la administración de Interferón alfa-2b. Cualquier paciente que exhiba anomalías significativas de la función hepática durante el tratamiento debe vigilarse estrechamente. El tratamiento debe suspenderse si los signos y síntomas progresan. La combinación de Rebetol con PegInterferón alfa-2b o Interferón alfa-2b está contraindicada en presencia de trastornos hepáticos severos o de enfermedad hepática descompensada.

Función renal: Antes de iniciarse la administración de Rebetol debe evaluarse la función renal de todos los pacientes.

Trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso central (SNC): En algunos pacientes hubo efectos severos sobre el SNC, particularmente depresión, ideas suicidas e intento de suicidio, durante el tratamiento con la combinación de Rebetol y PegInterferón alfa-2b o Interferón alfa-2b, incluso después de discontinuado el tratamiento o hasta 6 meses. Entre niños y adolescentes, tratados con Rebetol en combinación con interferón alfa-2b ideas suicidas e intento de suicidio fueron reportados de manera mas frecuente comparados con adultos (2.4 % vs 1 %) durante y hasta después de 6 meses de retirado el tratamiento. Como en los adultos, niños y adolescentes experimentaron otras reacciones adversas psiquiátricas (depresión, labilidad emocional y somnolencia). Otros efectos a nivel de SNC incluyendo comportamiento agresivo (algunas veces dirigidos a otros como ideales suicidas), trastorno bipolar, manía, confusión y alteraciones del estado mental han sido observados con alfa-interferones. Los pacientes se les deben monitorear de cerca por signos y

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



síntomas de trastornos psiquiátricos. Si tales síntomas aparecen, el potencial de seriedad de estos efectos indeseados debe ser tenido en cuenta por el médico y la necesidad de un adecuado tratamiento debe ser considerado. Si los síntomas psiquiátricos persisten o empeoran, o se identifica una idea suicida, es recomendado que el tratamiento con Rebetol y peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b sea discontinuado y se le realice seguimiento psiquiátrico apropiadamente.

Pacientes con historial o existencia de condiciones psiquiátricas severas, o abuso de sustancias: el uso de Rebetol e interferón alfa-2b o peginterferón alfa-2b en niños y adolescentes con existencia o historial de condiciones psiquiátricas severas esta contraindicado. Si el tratamiento con Rebetol en combinación con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b se justifica necesaria en pacientes con existencia o historial de condiciones severas, el tratamiento debe ser iniciado después de haberse asegurado un diagnóstico apropiado y un manejo terapéutico de las condiciones psiquiátricas.

Se puede asociar el tratamiento con interferones a síntomas exacerbados de trastornos psiquiátricos en pacientes infectados HCV, con trastornos psiquiátricos y de uso de sustancias concomitantes. Si el tratamiento se justifica necesario en pacientes antes de presentar condiciones psiquiátricas o con trastornos en el uso de sustancias, para alcanzar adherencia exitosa al tratamiento con interferones, manejo adecuado de síntomas psiquiátricos y de uso de sustancias requiere una estrategia de revisión individualizada y monitoreo de síntomas frecuentes. Una temprana intervención para trato o desarrollo de síntomas neuropsiquiátricos y uso de sustancias es recomendado.

Cardiovascular: Los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y/o trastornos arrítmicos previos o corrientes, deben ser vigilados estrechamente. Deben tomarse electrocardiogramas de los pacientes con anomalías cardíacas previas, antes y durante el curso de tratamiento. Las arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) normalmente responden al tratamiento convencional pero pueden necesitar la suspensión del tratamiento.

Pacientes coinfectados con HIV/HCV: Los pacientes que reciban tratamiento con NRTI y con ribavirina e interferón alfa 2b o peginterferón alfa 2b pueden estar en riesgo aumentado de toxicidad mitocondrial, acidosis láctica y descompensación hepática.

Los pacientes coinfectados con cirrosis avanzada que reciben terapia HAART pueden tener un riesgo aumentado de descompensación y

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



muerte. Agregar tratamiento con interferones alfa sólo o en combinación con ribavirina puede aumentar el riesgo en este grupo de pacientes.

Pruebas de laboratorio: Antes de iniciarse el tratamiento deben efectuarse pruebas hemáticas y análisis de sangre normales (recuento sanguíneo completo [RSC] y diferencial, recuento de plaquetas, electrólitos, creatinina sérica, pruebas de función hepática, ácido úrico) y una pruebas de función tiroidea en todos los pacientes.

Los valores basales aceptables, que pueden considerarse como una guía antes de iniciar Rebetol en combinación con solución de PegInterferón alfa-2b o de Interferón alfa-2b son:

Hemoglobina	12 g/dL (mujeres) 13 g/dL (hombres)
Plaquetas	100.000/mm ³
Recuento de neutrófilos	1.500/mm ³
O concentraciones de HET deben estar dentro de los límites normales	

Estas evaluaciones de laboratorio deben realizarse antes y a las semanas 2 y 4 de tratamiento, así como periódicamente después, cuando sea clínicamente apropiado.

Para mujeres con potencial de gestar: Las pacientes mujeres deben someterse a una prueba rutinaria de embarazo mensualmente durante el tratamiento y por los seis meses posteriores. Las parejas mujeres de pacientes hombres deben someterse a una prueba rutinaria de embarazo mensualmente durante el tratamiento y por los seis meses posteriores.

El ácido úrico puede aumentar con Rebetol debido a la hemólisis; por consiguiente, el potencial para desarrollar gota debe vigilarse cuidadosamente en los pacientes predispuestos.

3.3.20. AMOXIL JUNIOR
AMOXIL CÁPSULAS 500 mg
AMOXIL 125 mg
AMOXIL 500 mg / 5 mL

Expediente : 19973956 / 22606 / 1980606 / 37748
Radicado : 12001041
Fecha : 2012/01/11
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A..

Composición:

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



- Cada 100 mL contiene amoxicilina trihidrato compactada equivalente a 14 g de amoxicilina.
- Cada cápsula contiene amoxicilina trihidratada equivalente a amoxicilina base 500 mg.
- Cada 41.91 g de polvo para reconstituir a 100 mL contiene amoxicilina trihidrato (equivalente a amoxicilina) 2.5 g (125 mg de amoxicilina por cada 5 mL de suspensión).
- Cada 100 mL de suspensión reconstituida contiene amoxicilina trihidrato equivalente a amoxicilina base 10 g (500 mg / 5 mL).

Forma farmacéutica: Suspensión oral, cápsulas, polvo para reconstituir a suspensión oral, polvo para reconstituir a suspensión oral.

Indicaciones: Infecciones producidas por gérmenes sensibles a la amoxicilina.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las penicilinas y/o cefalosporinas. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia renal. No se administre este medicamento sin leer el instructivo impreso.

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 indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.

Nuevas Indicaciones: Amoxal/Amoxil es un antibiótico de amplio espectro que se indica en el tratamiento de las infecciones de origen bacteriano que se presentan comúnmente, como:

- Infecciones de las vías respiratorias superiores, p.ej., infecciones de oídos, nariz y garganta, otitis media.
- Infecciones de las vías respiratorias inferiores, p.ej., exacerbaciones agudas de bronquitis crónica, neumonía lobular y bronconeumonía.
- Infecciones gastrointestinales, p.ej., fiebre tifoidea y paratifoidea.
- Infecciones genitourinarias, p.ej., cistitis, uretritis, pielonefritis, bacteriuria en el embarazo, aborto séptico, septicemia puerperal.
- Infecciones cutáneas y de las partes blandas.
- Infecciones biliares.
- Infecciones en los huesos.
- Infecciones pélvicas.
- Gonorrea (cepas no productoras de penicilinasa).
- Septicemia.
- Endocarditis.

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



- Meningitis.
- Peritonitis.
- Abscesos dentales (como complemento del tratamiento quirúrgico).
- Erradicación de las cepas de *Helicobacter pylori* en los casos de úlcera péptica (duodenal y gástrica).

Las infecciones como septicemia, endocarditis y meningitis, ocasionadas por microorganismos sensibles, deben tratarse inicialmente con dosis elevadas de terapia administrada vía parenteral y, cuando sea adecuado, en combinación con otro antibiótico.

- *Profilaxis de endocarditis:*

La formulación Amoxal/Amoxil puede emplearse en la prevención de bacteriemia asociada con intervenciones quirúrgicas, como extracción dental, en pacientes en riesgo de desarrollar endocarditis.

Por lo general, las cepas de los siguientes microorganismos son sensibles a la acción bactericida de Amoxal/Amoxil in vitro:

- *Grampositivos:*

Aerobios: *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus* sensible a la penicilina, especies de *Corynebacterium*, *Bacillus anthracis*, *Listeria monocytogenes*.

Anaerobios: Especies de *Clostridium*.

- *Gramnegativos:*

Aerobios: *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, especies de *Salmonella*, especies de *Shigella*, *Bordetella pertussis*, especies de *Brucella*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella septica*, *Vibrio cholerae*, *Helicobacter pylori*.

La amoxicilina es sensible a la degradación ocasionada por las beta-lactamasas, por lo que el espectro de actividad de la formulación Amoxal/Amoxil no incluye microorganismos que producen estas enzimas, con inclusión de estafilococos resistentes y todas las cepas de *pseudomonas*, *klebsiella* y *enterobacter*.

Nuevas contraindicaciones: La amoxicilina es una penicilina, por lo que no debe administrarse a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a los antibióticos betalactámicos (p.ej., penicilinas, cefalosporinas).

Nuevas precauciones y advertencias: Antes de iniciar la terapia con Amoxal/Amoxil, debe investigarse cuidadosamente lo referente a posibles reacciones previas de hipersensibilidad a penicilinas o cefalosporinas. Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves, y ocasionalmente mortales

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



(anafilactoides), en pacientes bajo terapia con penicilina. Es más probable que estas reacciones se presenten en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a los antibióticos betalactámicos.

Si se sospecha mononucleosis infecciosa, debe evitarse el uso de amoxicilina, ya que se ha asociado este trastorno con la ocurrencia de exantemas morbiliformes después de utilizar amoxicilina.

En ocasiones, su uso por periodos prolongados puede dar lugar a una proliferación de microorganismos no sensibles.

Se debe ajustar la dosificación en aquellos pacientes con insuficiencia renal. En aquellos pacientes con un gasto urinario reducido, en muy raras ocasiones se ha observado cristaluria, predominantemente cuando se administra terapia parenteral. Durante la administración de dosis elevadas de amoxicilina, se recomienda mantener una ingestión de líquidos y un gasto urinario adecuados, con el propósito de reducir la posibilidad de cristaluria por amoxicilina.

En raras ocasiones se ha reportado una prolongación anormal en el tiempo de protombina (incremento en INR) en pacientes que reciben Amoxal/Amoxil y anticoagulantes orales. Se debe instituir una vigilancia adecuada cuando se prescriban anticoagulantes de manera concurrente. Es posible que se requiera ajustar la dosis de los anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación.

Las formulaciones Amoxal/Amoxil 125 mg/ 5 mL suspensión, Amoxil/Amoxal 250 mg / 5 mL en suspensión, Amoxal/Amoxil en suspensión pediátrica, Amoxil/Amoxal 12 H suspensión y Amoxil Junior suspensión, contienen benzoato de sodio.

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

- La modificación de indicaciones.
- La modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.

Nuevas Indicaciones: Amoxal/Amoxil es un antibiótico de amplio espectro que se indica en el tratamiento de las infecciones de origen bacteriano que se presentan comúnmente, como:

- Infecciones de las vías respiratorias superiores, p.ej., infecciones de oídos, nariz y garganta, otitis media.

- Infecciones de las vías respiratorias inferiores, p.ej., exacerbaciones agudas de bronquitis crónica, neumonía lobular y bronconeumonía.
- Infecciones gastrointestinales, p.ej., fiebre tifoidea y paratifoidea.
- Infecciones genitourinarias, p.ej., cistitis, uretritis, pielonefritis, bacteriuria en el embarazo, aborto séptico, septicemia puerperal.
- Infecciones cutáneas y de las partes blandas.
- Infecciones biliares.
- Infecciones en los huesos.
- Infecciones pélvicas.
- Gonorrea (cepas no productoras de penicilinasa).
- Septicemia.
- Endocarditis.
- Meningitis.
- Peritonitis.
- Abscesos dentales (como complemento del tratamiento quirúrgico).
- Erradicación de las cepas de *Helicobacter pylori* en los casos de úlcera péptica (duodenal y gástrica).

Las infecciones como septicemia, endocarditis y meningitis, ocasionadas por microorganismos sensibles, deben tratarse inicialmente con dosis elevadas de terapia administrada vía parenteral y, cuando sea adecuado, en combinación con otro antibiótico.

- **Profilaxis de endocarditis:**

La formulación Amoxal/Amoxil puede emplearse en la prevención de bacteriemia asociada con intervenciones quirúrgicas, como extracción dental, en pacientes en riesgo de desarrollar endocarditis.

Por lo general, las cepas de los siguientes microorganismos son sensibles a la acción bactericida de Amoxal/Amoxil in vitro:

- **Grampositivos:**

Aerobios: *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus* sensible a la penicilina, especies de *Corynebacterium*, *Bacillus anthracis*, *Listeria monocytogenes*.

Anaerobios: Especies de *Clostridium*.

- **Gramnegativos:**

Aerobios: *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, especies de *Salmonella*, especies de *Shigella*, *Bordetella pertussis*, especies de *Brucella*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella septica*, *Vibrio cholerae*, *Helicobacter pylori*.

La amoxicilina es sensible a la degradación ocasionada por las beta-lactamasas, por lo que el espectro de actividad de la formulación Amoxal/Amoxil no incluye microorganismos que producen estas enzimas, con inclusión de estafilococos resistentes y todas las cepas de *pseudomonas*, *klebsiella* y *enterobacter*.

Nuevas contraindicaciones: La amoxicilina es una penicilina, por lo que no debe administrarse a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a los antibióticos betalactámicos (p.ej., penicilinas, cefalosporinas).

Nuevas precauciones y advertencias: Antes de iniciar la terapia con Amoxal/Amoxil, debe investigarse cuidadosamente lo referente a posibles reacciones previas de hipersensibilidad a penicilinas o cefalosporinas. Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves, y ocasionalmente mortales (anafilactoides), en pacientes bajo terapia con penicilina. Es más probable que estas reacciones se presenten en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a los antibióticos betalactámicos.

Si se sospecha mononucleosis infecciosa, debe evitarse el uso de amoxicilina, ya que se ha asociado este trastorno con la ocurrencia de exantemas morbiliformes después de utilizar amoxicilina.

En ocasiones, su uso por periodos prolongados puede dar lugar a una proliferación de microorganismos no sensibles.

Se debe ajustar la dosificación en aquellos pacientes con insuficiencia renal. En aquellos pacientes con un gasto urinario reducido, en muy raras ocasiones se ha observado cristaluria, predominantemente cuando se administra terapia parenteral. Durante la administración de dosis elevadas de amoxicilina, se recomienda mantener una ingestión de líquidos y un gasto urinario adecuados, con el propósito de reducir la posibilidad de cristaluria por amoxicilina.

En raras ocasiones se ha reportado una prolongación anormal en el tiempo de protombina (incremento en INR) en pacientes que reciben Amoxal/Amoxil y anticoagulantes orales. Se debe instituir una vigilancia adecuada cuando se prescriban anticoagulantes de manera concurrente. Es posible que se requiera ajustar la dosis de los anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación.

Las formulaciones Amoxal/Amoxil 125 mg/ 5 mL suspensión, Amoxil/Amoxal 250 mg / 5 mL en suspensión, Amoxal/Amoxil en suspensión pediátrica, Amoxil/Amoxal 12 H suspensión y Amoxil Junior suspensión, contienen benzoato de sodio.

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



**3.3.21. AMOXAL BD TABLETAS X 875 mg
AMOXAL 250 mg POLVO PARA SUSPENSIÓN
AMOXIL SUSPENSIÓN 250mg/5mL POLVO PARA
RECONSTITUIR**

Expediente : 230125 / 209874 / 19956507
Radicado : 12001040
Fecha : 2012/01/11
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene amoxicilina trihidratada equivalente a amoxicilina base 875 mg
- Cada 32.67 g de polvo para reconstituir a suspensión oral 100 mL contiene: amoxicilina trihidrato equivalente a amoxicilina 5 g.
- Cada frasco con polvo para reconstituir a 100 mL de suspensión contiene amoxicilina trihidrato equivalente a amoxicilina 5.00 g.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta, polvo para reconstituir a suspensión oral, polvo para reconstituir a suspensión oral.

Indicaciones: Infecciones producidas por gérmenes sensibles a la amoxicilina.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las penicilinas o a las cefalosporinas o carbapenémicos. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia renal.

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 indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Información para prescribir versión GDS23/IP105 (27-Abr-2009).

Nuevas Indicaciones: Amoxal/Amoxil es un antibiótico de amplio espectro que se indica en el tratamiento de las infecciones de origen bacteriano que se presentan comúnmente, como:

- Infecciones de las vías respiratorias superiores, p.ej., infecciones de oídos, nariz y garganta, otitis media.

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



- Infecciones de las vías respiratorias inferiores, p.ej., exacerbaciones agudas de bronquitis crónica, neumonía lobular y bronconeumonía.
- Infecciones gastrointestinales, p.ej., fiebre tifoidea y paratifoidea.
- Infecciones genitourinarias, p.ej., cistitis, uretritis, pielonefritis, bacteriuria en el embarazo, aborto séptico, septicemia puerperal.
- Infecciones cutáneas y de las partes blandas.
- Infecciones biliares.
- Infecciones en los huesos.
- Infecciones pélvicas.
- Gonorrea (cepas no productoras de penicilinasa).
- Septicemia.
- Endocarditis.
- Meningitis.
- Peritonitis.
- Abscesos dentales (como complemento del tratamiento quirúrgico).
- Erradicación de las cepas de *Helicobacter pylori* en los casos de úlcera péptica (duodenal y gástrica).

Las infecciones como septicemia, endocarditis y meningitis, ocasionadas por microorganismos sensibles, deben tratarse inicialmente con dosis elevadas de terapia administrada vía parenteral y, cuando sea adecuado, en combinación con otro antibiótico.

- *Profilaxis de endocarditis:*

La formulación Amoxal/Amoxil puede emplearse en la prevención de bacteriemia asociada con intervenciones quirúrgicas, como extracción dental, en pacientes en riesgo de desarrollar endocarditis.

Por lo general, las cepas de los siguientes microorganismos son sensibles a la acción bactericida de Amoxal/Amoxil in vitro:

- *Grampositivos:*

Aerobios: *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus* sensible a la penicilina, especies de *Corynebacterium*, *Bacillus anthracis*, *Listeria monocytogenes*.

Anaerobios: Especies de *Clostridium*.

- *Gramnegativos:*

Aerobios: *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, especies de *Salmonella*, especies de *Shigella*, *Bordetella pertussis*, especies de *Brucella*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella septica*, *Vibrio cholerae*, *Helicobacter pylori*.

La amoxicilina es sensible a la degradación ocasionada por las beta-lactamasas, por lo que el espectro de actividad de la formulación

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



Amoxal/Amoxil no incluye microorganismos que producen estas enzimas, con inclusión de estafilococos resistentes y todas las cepas de *pseudomonas*, *klebsiella* y *Enterobacter*.

Nuevas contraindicaciones: La amoxicilina es una penicilina, por lo que no debe administrarse a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a los antibióticos betalactámicos (p.ej., penicilinas, cefalosporinas).

Nuevas precauciones y advertencias: Antes de iniciar la terapia con Amoxal/Amoxil, debe investigarse cuidadosamente lo referente a posibles reacciones previas de hipersensibilidad a penicilinas o cefalosporinas. Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves, y ocasionalmente mortales (anafilactoides), en pacientes bajo terapia con penicilina. Es más probable que estas reacciones se presenten en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a los antibióticos betalactámicos.

Si se sospecha mononucleosis infecciosa, debe evitarse el uso de amoxicilina, ya que se ha asociado este trastorno con la ocurrencia de exantemas morbiliformes después de utilizar amoxicilina.

En ocasiones, su uso por periodos prolongados puede dar lugar a una proliferación de microorganismos no sensibles.

Se debe ajustar la dosificación en aquellos pacientes con insuficiencia renal. En aquellos pacientes con un gasto urinario reducido, en muy raras ocasiones se ha observado cristaluria, predominantemente cuando se administra terapia parenteral. Durante la administración de dosis elevadas de amoxicilina, se recomienda mantener una ingestión de líquidos y un gasto urinario adecuados, con el propósito de reducir la posibilidad de cristaluria por amoxicilina.

En raras ocasiones se ha reportado una prolongación anormal en el tiempo de protombina (incremento en INR) en pacientes que reciben Amoxal/Amoxil y anticoagulantes orales. Se debe instituir una vigilancia adecuada cuando se prescriban anticoagulantes de manera concurrente. Es posible que se requiera ajustar la dosis de los anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación.

Las formulaciones Amoxal/Amoxil 125 mg/5 mL Suspensión, Amoxil/Amoxal 250 mg/5 mL en Suspensión, Amoxal/Amoxil en Suspensión pediátrica, Amoxil/Amoxal 12 H Suspensión y Amoxil Junior Suspensión, contienen benzoato de sodio.

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

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



- La modificación de indicaciones.
- La modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- La Información para prescribir versión GDS23/IP105 (27-Abr-2009).

Nuevas Indicaciones: Amoxal/Amoxil es un antibiótico de amplio espectro que se indica en el tratamiento de las infecciones de origen bacteriano que se presentan comúnmente, como:

- Infecciones de las vías respiratorias superiores, p.ej., infecciones de oídos, nariz y garganta, otitis media.
- Infecciones de las vías respiratorias inferiores, p.ej., exacerbaciones agudas de bronquitis crónica, neumonía lobular y bronconeumonía.
- Infecciones gastrointestinales, p.ej., fiebre tifoidea y paratifoidea.
- Infecciones genitourinarias, p.ej., cistitis, uretritis, pielonefritis, bacteriuria en el embarazo, aborto séptico, septicemia puerperal.
- Infecciones cutáneas y de las partes blandas.
- Infecciones biliares.
- Infecciones en los huesos.
- Infecciones pélvicas.
- Gonorrea (cepas no productoras de penicilinasa).
- Septicemia.
- Endocarditis.
- Meningitis.
- Peritonitis.
- Abscesos dentales (como complemento del tratamiento quirúrgico).
- Erradicación de las cepas de *Helicobacter pylori* en los casos de úlcera péptica (duodenal y gástrica).

Las infecciones como septicemia, endocarditis y meningitis, ocasionadas por microorganismos sensibles, deben tratarse inicialmente con dosis elevadas de terapia administrada vía parenteral y, cuando sea adecuado, en combinación con otro antibiótico.

- **Profilaxis de endocarditis:**

La formulación Amoxal/Amoxil puede emplearse en la prevención de bacteriemia asociada con intervenciones quirúrgicas, como extracción dental, en pacientes en riesgo de desarrollar endocarditis.

Por lo general, las cepas de los siguientes microorganismos son sensibles a la acción bactericida de Amoxal/Amoxil in vitro:

- **Grampositivos:**

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



Aerobios: *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus* sensible a la penicilina, especies de *Corynebacterium*, *Bacillus anthracis*, *Listeria monocytogenes*.

Anaerobios: Especies de *Clostridium*.

- **Gramnegativos:**

Aerobios: *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, especies de *Salmonella*, especies de *Shigella*, *Bordetella pertussis*, especies de *Brucella*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella septica*, *Vibrio cholerae*, *Helicobacter pylori*.

La amoxicilina es sensible a la degradación ocasionada por las beta-lactamasas, por lo que el espectro de actividad de la formulación Amoxal/Amoxil no incluye microorganismos que producen estas enzimas, con inclusión de estafilococos resistentes y todas las cepas de *pseudomonas*, *klebsiella* y *Enterobacter*.

Nuevas contraindicaciones: La amoxicilina es una penicilina, por lo que no debe administrarse a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a los antibióticos betalactámicos (p.ej., penicilinas, cefalosporinas).

Nuevas precauciones y advertencias: Antes de iniciar la terapia con Amoxal/Amoxil, debe investigarse cuidadosamente lo referente a posibles reacciones previas de hipersensibilidad a penicilinas o cefalosporinas. Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves, y ocasionalmente mortales (anafilactoides), en pacientes bajo terapia con penicilina. Es más probable que estas reacciones se presenten en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a los antibióticos betalactámicos.

Si se sospecha mononucleosis infecciosa, debe evitarse el uso de amoxicilina, ya que se ha asociado este trastorno con la ocurrencia de exantemas morbiliformes después de utilizar amoxicilina.

En ocasiones, su uso por periodos prolongados puede dar lugar a una proliferación de microorganismos no sensibles.

Se debe ajustar la dosificación en aquellos pacientes con insuficiencia renal

En aquellos pacientes con un gasto urinario reducido, en muy raras ocasiones se ha observado cristaluria, predominantemente cuando se administra terapia parenteral. Durante la administración de dosis elevadas de amoxicilina, se recomienda mantener una ingestión de

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

líquidos y un gasto urinario adecuados, con el propósito de reducir la posibilidad de cristaluria por amoxicilina.

En raras ocasiones se ha reportado una prolongación anormal en el tiempo de protombina (incremento en INR) en pacientes que reciben Amoxal/Amoxil y anticoagulantes orales. Se debe instituir una vigilancia adecuada cuando se prescriban anticoagulantes de manera concurrente. Es posible que se requiera ajustar la dosis de los anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación.

Las formulaciones Amoxal/Amoxil 125 mg/5 mL Suspensión, Amoxil/Amoxal 250 mg/5 mL en Suspensión, Amoxal/Amoxil en Suspensión pediátrica, Amoxil/Amoxal 12 H Suspensión y Amoxil Junior Suspensión, contienen benzoato de sodio.

3.3.22. LESCOL® XL 80 mg

Expediente : 19913177
Radicado : 12005108
Fecha : 2012/01/25
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada comprimido de liberación prolongada de Lescol XL contiene fluvastatina sódica equivalente a fluvastatina 80 mg.

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada.

Indicaciones: Complemento de la dieta para la reducción de los niveles elevados de colesterol total, colesterol LDL, APO B y TG. También para disminuir la progresión de la arterioesclerosis coronaria en pacientes con hipercolesterolemia primera, incluidas las formas leves y cardiopatía coronaria. Prevención secundaria de acontecimientos adversos cardíacos mayores (muerte cardíaca, infarto de miocardio no fatal y revascularización coronaria) en pacientes con enfermedad cardíaca coronaria después de una terapia coronaria mediante cateterismo. Hipercolesterolemia familiar heterocigota en niños mayores de 9 años y adolescentes.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de sus componentes, enfermedad hepática activa o aumento persistente de los niveles de las enzimas hepáticas, embarazo y lactancia.

No debe administrarse simultáneamente con colestiramina o colestipol porque puede disminuir la absorción de fluvastatina. Entre la ingestión de ambos medicamentos debe existir un lapso de mínimo 4 horas.

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



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 Indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto/Prospecto Internacional Documento de Referencia N°: 2011-PSB/GLC-0456-s FECHA: 17/10/2011.
- Declaración sucinta Documento de Referencia N°: 2011-PSB/GLC-0456-s FECHA: 17/10/2011.
- Información Básica Para La Prescripción Documento de Referencia N°: 2011-PSB/GLC-0456-s FECHA: 17/10/2011.

Nuevas Indicaciones:

- Dislipidemia:

Adultos:

Lescol XL está indicado como complemento de la dieta para reducir las concentraciones elevadas de colesterol total (C-total), colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), apolipoproteína B (apo B) y triglicéridos (TG), y para aumentar las de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) en adultos con hipercolesterolemia idiopática o dislipidemia mixta (tipos IIa y IIb de Fredrickson)

Población pediátrica:

Lescol XL está indicado como complemento de la dieta para reducir las concentraciones elevadas de C-total, C-LDL, apo B y TG, y para aumentar las de C-HDL en niños y adolescentes de por lo menos 9 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica.

- Otras indicaciones:

Lescol XL está indicado para frenar la progresión de la aterosclerosis coronaria en adultos con hipercolesterolemia idiopática (incluidas las formas leves) y cardiopatía coronaria.

Lescol XL también está indicado para la prevención secundaria de accidentes cardíacos graves (muerte cardíaca, infarto de miocardio no mortal y revascularización coronaria) en adultos con cardiopatía coronaria tras una terapia con cateterismo coronario.

Nuevas contraindicaciones: Lescol XL está contraindicado:

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



- En pacientes con hipersensibilidad conocida a la fluvastatina o a uno de los excipientes.
- En pacientes con hepatopatía activa o con elevaciones criptógenas y persistentes de las concentraciones séricas de transaminasas.
- Durante el embarazo y la lactancia

Nuevas precauciones y advertencias:

- Función hepática:

Se han reportado casos post comercialización de falla hepática, fatales y no fatales, con algunas estatinas, incluyendo a Lescol XL. Aunque no se ha determinado la relación causal de estos eventos con el tratamiento con Lescol XL, los pacientes deben ser advertidos de reportar cualquier potencial síntoma o signos de insuficiencia hepática (por ejemplo, náuseas, vómitos, pérdida de apetito, ictericia, alteración de la función cerebral, sangrado o fácil formación de moretones), y se deberá considerar la interrupción del tratamiento.

Al igual que con otros fármacos hipolipidemiantes, se recomienda efectuar pruebas funcionales hepáticas en todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento, 12 semanas después de comenzar o de incrementar la dosis y luego de forma periódica. Si las concentraciones de aspartato-aminotransferasa o de alanina-aminotransferasa sobrepasan tres veces el límite superior normal (LSN) en forma persistente, debe interrumpirse el tratamiento. En casos muy raros se observó hepatitis posiblemente relacionada con el tratamiento que se resolvió al suspenderlo.

Se requiere precaución al administrar Lescol XL a pacientes con antecedentes de hepatopatía o alcoholismo.

- Sistema musculoesquelético:

Los casos de miopatía descritos con la fluvastatina han sido raros, y los de miositis y rabdomiólisis muy raros. En pacientes con mialgias difusas criptógenas, dolorimiento muscular, astenia o aumento pronunciado de las concentraciones de creatina-cinasa (CK), debe considerarse la posibilidad de miopatía, miositis o rabdomiólisis. En consecuencia, debe aconsejarse a los pacientes que señalen de inmediato al médico cualquier dolor, dolorimiento o debilidad musculares, en particular si se acompañan de malestar general o fiebre.

- Determinación de creatina-cinasa:

En la actualidad no existen datos que justifiquen determinar regularmente la concentración plasmática total de creatina-cinasa o de otras enzimas

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



musculares en los pacientes asintomáticos tratados con estatinas. Si es necesario determinar la concentración de creatina-cinasa, la medición no debe efectuarse tras un esfuerzo intenso ni en presencia de algún otro factor que pueda provocar una elevación de dicha enzima, ya que esto dificultaría la interpretación de los resultados.

- Antes del tratamiento:

Al igual que con todas las demás estatinas, el médico debe prescribir la fluvastatina con precaución a los pacientes con factores de predisposición a la rabdomiólisis y sus complicaciones. En las siguientes situaciones debe determinarse la concentración de creatina-cinasa antes de emprender el tratamiento con la fluvastatina:

- Deficiencia renal.
- Hipotiroidismo
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios.
- Antecedentes de toxicidad muscular con una estatina o un fibrato.
- Alcoholismo.
- Sepsis
- Hipotensión
- Traumatismo
- Cirugía mayor
- Trastornos metabólicos, endocrinos o hidroelectrolíticos graves
- Epilepsia no controlada
- En los pacientes geriátricos (más de 70 años) debe considerarse la necesidad de efectuar dicha determinación en función de la presencia de otros factores de predisposición a la rabdomiólisis.

En tales situaciones, debe sopesarse el riesgo del tratamiento frente a sus posibles ventajas; se recomienda el control clínico del paciente. Si las concentraciones de creatina-cinasa son muy altas al inicio (más de cinco veces superiores al límite superior normal [LSN]), debe efectuarse una nueva determinación 5 a 7 días después para confirmar los resultados. No debe empezarse el tratamiento mientras las concentraciones iniciales de creatina-cinasa sigan siendo significativamente altas (más de 5 x LSN).

Durante el tratamiento:

Si aparecen síntomas musculares tales como dolor, astenia o calambres en pacientes tratados con la fluvastatina, deben medirse las concentraciones de creatina-cinasa. Si dichas concentraciones son muy altas (más de 5 x LSN), debe interrumpirse el tratamiento.

Debe considerarse la interrupción del tratamiento si los síntomas musculares son intensos y dan lugar a molestias diarias, aunque las concentraciones de creatina-cinasa no sobrepasen la cifra de 5 x LSN.

En el caso de que los síntomas desaparezcan y las concentraciones de creatina-cinasa se normalicen, puede considerarse la reinstauración de la fluvastatina o de otra estatina, utilizando la dosis mínima y manteniendo al paciente bajo estrecha vigilancia.

Se ha notificado un mayor riesgo de miopatía en los pacientes tratados con inmunodepresores (como la ciclosporina), fibratos, ácido nicotínico o eritromicina junto con otros inhibidores de la HMG-CoA-reductasa. No obstante, no se registraron casos de miopatía en los estudios clínicos que utilizaron una combinación de fluvastatina y ácido nicotínico, fibratos o ciclosporina. Durante la farmacovigilancia se han notificado casos aislados de miopatía con la coadministración de fluvastatina y ciclosporina y de fluvastatina y colchicina. Se requiere precaución al utilizar Lescol XL en pacientes tratados simultáneamente con tales fármacos.

- Población pediátrica:

No se han investigado la eficacia y la inocuidad durante periodos terapéuticos de más de dos años en pacientes menores de 18 años.

La fluvastatina se ha investigado únicamente en niños de 9 años o más con hipercolesterolemia familiar heterocigótica.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica

Se carece de información sobre el uso de la fluvastatina en pacientes con una afección rara conocida como hipercolesterolemia familiar homocigótica.

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

- La modificación de Indicaciones.
- La modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- El Inserto/Prospecto Internacional Documento de Referencia N°: 2011-PSB/GLC-0456-s FECHA: 17/10/2011.
- La Declaración sucinta Documento de Referencia N°: 2011-PSB/GLC-0456-s FECHA: 17/10/2011.
- La Información Básica Para La Prescripción Documento de Referencia N°: 2011-PSB/GLC-0456-s FECHA: 17/10/2011.

Nuevas Indicaciones:

- Dislipidemia:

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



Adultos:

Lescol XL está indicado como complemento de la dieta para reducir las concentraciones elevadas de colesterol total (C-total), colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), apolipoproteína B (apo B) y triglicéridos (TG), y para aumentar las de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) en adultos con hipercolesterolemia idiopática o dislipidemia mixta (tipos IIa y IIb de Fredrickson)

Población pediátrica:

Lescol XL está indicado como complemento de la dieta para reducir las concentraciones elevadas de C-total, C-LDL, apo B y TG, y para aumentar las de C-HDL en niños y adolescentes de por lo menos 9 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica.

- Otras indicaciones:

Lescol XL está indicado para frenar la progresión de la aterosclerosis coronaria en adultos con hipercolesterolemia idiopática (incluidas las formas leves) y cardiopatía coronaria.

Lescol XL también está indicado para la prevención secundaria de accidentes cardíacos graves (muerte cardíaca, infarto de miocardio no mortal y revascularización coronaria) en adultos con cardiopatía coronaria tras una terapia con cateterismo coronario.

Nuevas contraindicaciones: Lescol XL está contraindicado:

- En pacientes con hipersensibilidad conocida a la fluvastatina o a uno de los excipientes.
- En pacientes con hepatopatía activa o con elevaciones criptógenas y persistentes de las concentraciones séricas de transaminasas.
- Durante el embarazo y la lactancia

Nuevas precauciones y advertencias:

- Función hepática:

Se han reportado casos post comercialización de falla hepática, fatales y no fatales, con algunas estatinas, incluyendo a Lescol XL. Aunque no se ha determinado la relación causal de estos eventos con el tratamiento con Lescol XL, los pacientes deben ser advertidos de reportar cualquier potencial síntoma o signos de insuficiencia hepática (por ejemplo, náuseas, vómitos, pérdida de apetito, ictericia, alteración de la función

cerebral, sangrado o fácil formación de moretones), y se deberá considerar la interrupción del tratamiento.

Al igual que con otros fármacos hipolipidemiantes, se recomienda efectuar pruebas funcionales hepáticas en todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento, 12 semanas después de comenzarlo o de incrementar la dosis y luego de forma periódica. Si las concentraciones de aspartato-aminotransferasa o de alanina-aminotransferasa sobrepasan tres veces el límite superior normal (LSN) en forma persistente, debe interrumpirse el tratamiento. En casos muy raros se observó hepatitis posiblemente relacionada con el tratamiento que se resolvió al suspenderlo.

Se requiere precaución al administrar Lescol XL a pacientes con antecedentes de hepatopatía o alcoholismo.

- Sistema musculoesquelético:

Los casos de miopatía descritos con la fluvastatina han sido raros, y los de miositis y rabdomiólisis muy raros. En pacientes con mialgias difusas criptógenas, dolorimiento muscular, astenia o aumento pronunciado de las concentraciones de creatina-cinasa (CK), debe considerarse la posibilidad de miopatía, miositis o rabdomiólisis. En consecuencia, debe aconsejarse a los pacientes que señalen de inmediato al médico cualquier dolor, dolorimiento o debilidad musculares, en particular si se acompañan de malestar general o fiebre.

- Determinación de creatina-cinasa:

En la actualidad no existen datos que justifiquen determinar regularmente la concentración plasmática total de creatina-cinasa o de otras enzimas musculares en los pacientes asintomáticos tratados con estatinas. Si es necesario determinar la concentración de creatina-cinasa, la medición no debe efectuarse tras un esfuerzo intenso ni en presencia de algún otro factor que pueda provocar una elevación de dicha enzima, ya que esto dificultaría la interpretación de los resultados.

- Antes del tratamiento:

Al igual que con todas las demás estatinas, el médico debe prescribir la fluvastatina con precaución a los pacientes con factores de predisposición a la rabdomiólisis y sus complicaciones. En las siguientes situaciones debe determinarse la concentración de creatina-cinasa antes de emprender el tratamiento con la fluvastatina:

- Deficiencia renal.
- Hipotiroidismo
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios.
- Antecedentes de toxicidad muscular con una estatina o un fibrato.
- Alcoholismo.
- Sepsis
- Hipotensión
- Traumatismo
- Cirugía mayor
- Trastornos metabólicos, endocrinos o hidroelectrolíticos graves
- Epilepsia no controlada
- En los pacientes geriátricos (más de 70 años) debe considerarse la necesidad de efectuar dicha determinación en función de la presencia de otros factores de predisposición a la rabdomiólisis.

En tales situaciones, debe sopesarse el riesgo del tratamiento frente a sus posibles ventajas; se recomienda el control clínico del paciente. Si las concentraciones de creatina-cinasa son muy altas al inicio (más de cinco veces superiores al límite superior normal [LSN]), debe efectuarse una nueva determinación 5 a 7 días después para confirmar los resultados. No debe empezarse el tratamiento mientras las concentraciones iniciales de creatina-cinasa sigan siendo significativamente altas (más de 5 x LSN).

Durante el tratamiento:

Si aparecen síntomas musculares tales como dolor, astenia o calambres en pacientes tratados con la fluvastatina, deben medirse las concentraciones de creatina-cinasa. Si dichas concentraciones son muy altas (más de 5 x LSN), debe interrumpirse el tratamiento.

Debe considerarse la interrupción del tratamiento si los síntomas musculares son intensos y dan lugar a molestias diarias, aunque las concentraciones de creatina-cinasa no sobrepasen la cifra de 5 x LSN.

En el caso de que los síntomas desaparezcan y las concentraciones de creatina-cinasa se normalicen, puede considerarse la reinstauración de la fluvastatina o de otra estatina, utilizando la dosis mínima y manteniendo al paciente bajo estrecha vigilancia.

Se ha notificado un mayor riesgo de miopatía en los pacientes tratados con inmunodepresores (como la ciclosporina), fibratos, ácido nicotínico o eritromicina junto con otros inhibidores de la HMG-CoA-reductasa. No obstante, no se registraron casos de miopatía en los estudios clínicos que utilizaron una combinación de fluvastatina y ácido nicotínico, fibratos o ciclosporina. Durante la farmacovigilancia se han notificado casos

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



aislados de miopatía con la coadministración de fluvastatina y ciclosporina y de fluvastatina y colchicina. Se requiere precaución al utilizar Lescol XL en pacientes tratados simultáneamente con tales fármacos.

- **Población pediátrica:**

No se han investigado la eficacia y la inocuidad durante periodos terapéuticos de más de dos años en pacientes menores de 18 años.

La fluvastatina se ha investigado únicamente en niños de 9 años o más con hipercolesterolemia familiar heterocigótica.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica

Se carece de información sobre el uso de la fluvastatina en pacientes con una afección rara conocida como hipercolesterolemia familiar homocigótica.

3.3.23. VENTILAN JARABE

Expediente : 45077
Radicado : 12001050
Fecha : 2012/01/11
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada 100 mL contiene salbutamol sulfato equivalente a salbutamol base 0.040 g

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones: Broncodilatador.

Contraindicaciones: Primer trimestre de embarazo, úsese con precaución en pacientes con hipertensión insuficiencia cardiaca o tirotoxicosis.

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 indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Nuevas Indicaciones: Ventilan es un agonista selectivo de los receptores β_2 adrenérgicos. Administrado a dosis terapéuticas, actúa sobre los receptores β_2 adrenérgicos del músculo bronquial, teniendo una mínima o nula acción sobre

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



los receptores β -1 adrenérgicos del corazón. Es adecuado para el tratamiento y prevención de los ataques asmáticos.

Los pacientes con asma severa o inestable no sólo deben recibir tratamiento con broncodilatadores, ni terapia en la que estos agentes jueguen un papel principal. Los pacientes con asma severa requieren una evaluación médica regular, ya que este padecimiento puede provocar la muerte. Estos pacientes presentan síntomas constantes y exacerbaciones frecuentes, así como una capacidad física limitada y valores de FEM por debajo del 60% del valor esperado en la línea basal, con una variabilidad mayor de 30%; de ordinario, estos valores no vuelven totalmente a la normalidad después de usar un broncodilatador. Estos pacientes requerirán una terapia con dosis más altas de corticoesteroides inhalados (p.ej., >1mg/día de dipropionato de beclometasona) u orales. Si se produce un agravamiento súbito de los síntomas, es posible que se requiera aumentar la dosis de corticoesteroides, los cuales deberán administrarse bajo supervisión médica urgente.

Alivio de broncoespasmos en todo tipo de asma bronquial, bronquitis crónica y enfisema.

La formulación Ventilan en Jarabe es una terapia oral adecuada para niños o para aquellos adultos que prefieren las medicinas líquidas.

Nuevas contraindicaciones: La formulación Ventilan en Jarabe se contraindica en aquellos pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.

Aunque suele emplearse la formulación Ventilan en solución intravenosa, y ocasionalmente Ventilan en tabletas y Ventilan supositorios en el tratamiento de mujeres que presentan parto prematuro, sin complicaciones ocasionadas por trastornos como placenta previa, hemorragia prenatal o toxemia gravídica, las presentaciones Ventilan no deben utilizarse en casos de amenaza de aborto.

Nuevas precauciones y advertencias: Por lo general, se debe seguir un programa de dosis escalonadas en el tratamiento del asma; asimismo, se debe vigilar la respuesta del paciente, tanto clínicamente como con pruebas de función pulmonar. El uso más frecuente de β 2 agonistas inhalados de acción corta, para controlar los síntomas asmáticos, indica un deterioro en el control del asma. Bajo estas condiciones, debe reevaluarse el plan terapéutico del paciente. El deterioro súbito y progresivo en el control del asma es potencialmente mortal, por lo cual se debe considerar el inicio de una terapia con corticoesteroides o, si el paciente ya se encuentra bajo alguna, una titulación ascendente en la misma. En aquellos pacientes considerados en riesgo, se debe instituir una vigilancia diaria del flujo espiratorio máximo.

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



Se debe advertir a los pacientes que si experimentan una disminución en el alivio usual, o una reducción en la duración de la acción, no deben aumentar la dosificación o la frecuencia de administración, sino buscar asesoría médica.

La formulación Ventilan debe administrarse con precaución a los pacientes con tirotoxicosis.

La terapia con β_2 agonistas, administrados principalmente por nebulización o por vía parenteral, puede dar lugar a hipopotasemia potencialmente grave. Se recomienda tener precaución especial en los pacientes que padecen asma severa aguda, ya que este efecto podría verse potenciado por el tratamiento concomitante con derivados de la xantina, esteroides o diuréticos, o cuando se presenta hipoxia. En dichas situaciones, es recomendable vigilar las concentraciones séricas de potasio.

Al igual que otros agonistas de receptores β -adrenérgicos, Ventilan es capaz de inducir cambios metabólicos reversibles, p.ej., aumentos en las concentraciones de glucemia. Es posible que los pacientes diabéticos sean incapaces de compensar este efecto, ya que se ha comunicado desarrollo de cetoacidosis. La administración concurrente de corticoesteroides podría exagerar este efecto.

El tratamiento a largo plazo con Ventilan en Jarabe (formulación que contiene azúcar) aumenta el riesgo de caries dental. Es importante que se mantenga una higiene dental adecuada.

- Embarazo y Lactancia:

La administración de fármacos durante el embarazo sólo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre excede cualquier posible riesgo para el feto.

Durante la experiencia mundial de comercialización de este medicamento, en raras ocasiones se han comunicado casos de diversas anomalías congénitas, con inclusión de defectos en las extremidades y hendidura de paladar, en los descendientes de pacientes tratados con salbutamol. Algunas de las madres se encontraban tomando diversos medicamentos durante su embarazo. Como no es posible discernir algún patrón consistente de defectos, y como la tasa basal de anomalías congénitas es del 2-3%, no se puede establecer alguna relación con el uso de salbutamol.

Como el salbutamol probablemente se secreta en la leche materna, no es recomendable utilizarlo en madres lactantes, a menos que los beneficios esperados excedan cualquier riesgo potencial. Se desconoce si el salbutamol

presente en la leche materna produce algún efecto perjudicial en los recién nacidos.

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

- La modificación de indicaciones.
- La modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Nuevas Indicaciones: Ventilan es un agonista selectivo de los receptores β_2 adrenérgicos. Administrado a dosis terapéuticas, actúa sobre los receptores β_2 adrenérgicos del músculo bronquial, teniendo una mínima o nula acción sobre los receptores β_1 adrenérgicos del corazón. Es adecuado para el tratamiento y prevención de los ataques asmáticos.

Los pacientes con asma severa o inestable no sólo deben recibir tratamiento con broncodilatadores, ni terapia en la que estos agentes jueguen un papel principal. Los pacientes con asma severa requieren una evaluación médica regular, ya que este padecimiento puede provocar la muerte. Estos pacientes presentan síntomas constantes y exacerbaciones frecuentes, así como una capacidad física limitada y valores de FEM por debajo del 60% del valor esperado en la línea basal, con una variabilidad mayor de 30%; de ordinario, estos valores no vuelven totalmente a la normalidad después de usar un broncodilatador. Estos pacientes requerirán una terapia con dosis más altas de corticoesteroides inhalados (p.ej., >1mg/día de dipropionato de beclometasona) u orales. Si se produce un agravamiento súbito de los síntomas, es posible que se requiera aumentar la dosis de corticoesteroides, los cuales deberán administrarse bajo supervisión médica urgente.

Alivio de broncoespasmos en todo tipo de asma bronquial, bronquitis crónica y enfisema.

La formulación Ventilan en Jarabe es una terapia oral adecuada para niños o para aquellos adultos que prefieren las medicinas líquidas.

Nuevas contraindicaciones: La formulación Ventilan en Jarabe se contraindica en aquellos pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.

Aunque suele emplearse la formulación Ventilan en solución intravenosa, y ocasionalmente Ventilan en tabletas y Ventilan supositorios en el tratamiento de mujeres que presentan parto prematuro, sin

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



complicaciones ocasionadas por trastornos como placenta previa, hemorragia prenatal o toxemia gravídica, las presentaciones Ventilan no deben utilizarse en casos de amenaza de aborto.

Nuevas precauciones y advertencias: Por lo general, se debe seguir un programa de dosis escalonadas en el tratamiento del asma; asimismo, se debe vigilar la respuesta del paciente, tanto clínicamente como con pruebas de función pulmonar. El uso más frecuente de β_2 agonistas inhalados de acción corta, para controlar los síntomas asmáticos, indica un deterioro en el control del asma. Bajo estas condiciones, debe reevaluarse el plan terapéutico del paciente. El deterioro súbito y progresivo en el control del asma es potencialmente mortal, por lo cual se debe considerar el inicio de una terapia con corticoesteroides o, si el paciente ya se encuentra bajo alguna, una titulación ascendente en la misma. En aquellos pacientes considerados en riesgo, se debe instituir una vigilancia diaria del flujo espiratorio máximo.

Se debe advertir a los pacientes que si experimentan una disminución en el alivio usual, o una reducción en la duración de la acción, no deben aumentar la dosificación o la frecuencia de administración, sino buscar asesoría médica.

La formulación Ventilan debe administrarse con precaución a los pacientes con tirotoxicosis.

La terapia con β_2 agonistas, administrados principalmente por nebulización o por vía parenteral, puede dar lugar a hipopotasemia potencialmente grave. Se recomienda tener precaución especial en los pacientes que padecen asma severa aguda, ya que este efecto podría verse potenciado por el tratamiento concomitante con derivados de la xantina, esteroides o diuréticos, o cuando se presenta hipoxia. En dichas situaciones, es recomendable vigilar las concentraciones séricas de potasio.

Al igual que otros agonistas de receptores β -adrenérgicos, Ventilan es capaz de inducir cambios metabólicos reversibles, p.ej., aumentos en las concentraciones de glucemia. Es posible que los pacientes diabéticos sean incapaces de compensar este efecto, ya que se ha comunicado desarrollo de cetoacidosis. La administración concurrente de corticoesteroides podría exagerar este efecto.

El tratamiento a largo plazo con Ventilan en Jarabe (formulación que contiene azúcar) aumenta el riesgo de caries dental. Es importante que se mantenga una higiene dental adecuada.

- Embarazo y Lactancia:

La administración de fármacos durante el embarazo sólo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre excede cualquier posible riesgo para el feto.

Durante la experiencia mundial de comercialización de este medicamento, en raras ocasiones se han comunicado casos de diversas anomalías congénitas, con inclusión de defectos en las extremidades y hendidura de paladar, en los descendientes de pacientes tratados con salbutamol. Algunas de las madres se encontraban tomando diversos medicamentos durante su embarazo. Como no es posible discernir algún patrón consistente de defectos, y como la tasa basal de anomalías congénitas es del 2-3%, no se puede establecer alguna relación con el uso de salbutamol.

Como el salbutamol probablemente se secreta en la leche materna, no es recomendable utilizarlo en madres lactantes, a menos que los beneficios esperados excedan cualquier riesgo potencial. Se desconoce si el salbutamol presente en la leche materna produce algún efecto perjudicial en los recién nacidos.

3.3.24. VENTILAN SOLUCIÓN PARA NEBULIZACIONES 5 mg/mL

Expediente : 33250
Radicado : 12001052
Fecha : 2012/01/11
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada mL de solución para nebulización contiene sulfato de salbutamol (6mg) equivalente a salbutamol 5 mg

Forma farmacéutica: Solución para nebulización

Indicaciones: Broncodilatador.

Contraindicaciones: Primer trimestre del embarazo. Úsese con precaución en pacientes con hipertensión, insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus o tirotoxicosis.

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:

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



- Modificación de Indicaciones.
- Información para prescribir versión GDS23/IPI06 (10-abr-2011).

Nuevas Indicaciones: La formulación Ventilan es un agonista selectivo de los receptores beta-2 adrenérgicos. Administrado a dosis terapéuticas, actúa sobre los receptores beta-2 adrenérgicos del músculo bronquial, teniendo una mínima o nula acción sobre los receptores beta-1 adrenérgicos del corazón. Debido a su rápida acción, es un medicamento particularmente adecuado para el tratamiento y la prevención de los ataques asmáticos.

Los pacientes con asma severa o inestable no sólo deben recibir tratamiento con broncodilatadores, ni terapia en la que estos agentes jueguen un papel principal. Los pacientes con asma severa requieren una evaluación médica regular, ya que este padecimiento puede provocar la muerte. Estos pacientes presentan síntomas constantes y exacerbaciones frecuentes, así como una capacidad física limitada y valores de PEF (por sus siglas en inglés Peak Expiratory Flow) por debajo del 60% del valor esperado en la línea basal, con una variabilidad mayor de 30%; de ordinario, estos valores no vuelven totalmente a la normalidad después de usar un broncodilatador. Estos pacientes requerirán una terapia con dosis más altas de corticoesteroides inhalados (p.ej., > 1mg/día de dipropionato de beclometasona) u orales. Si se presenta un súbito agravamiento de los síntomas, es posible que se requiera una titulación ascendente en la dosificación de corticoesteroides, los cuales deberán administrarse bajo supervisión médica urgente.

Tratamiento rutinario de broncoespasmo crónico - resistente a la terapia convencional.

Tratamiento de asma severa aguda (status asthmaticus).

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

- La modificación de Indicaciones.
- La Información para prescribir versión GDS23/IPI06 (10-abr-2011).

Nuevas Indicaciones: La formulación Ventilan es un agonista selectivo de los receptores beta-2 adrenérgicos. Administrado a dosis terapéuticas, actúa sobre los receptores beta-2 adrenérgicos del músculo bronquial, teniendo una mínima o nula acción sobre los receptores beta-1 adrenérgicos del corazón. Debido a su rápida acción, es un medicamento particularmente adecuado para el tratamiento y la prevención de los ataques asmáticos.

Los pacientes con asma severa o inestable no sólo deben recibir tratamiento con broncodilatadores, ni terapia en la que estos agentes jueguen un papel principal. Los pacientes con asma severa requieren una evaluación médica regular, ya que este padecimiento puede provocar la muerte. Estos pacientes presentan síntomas constantes y exacerbaciones frecuentes, así como una capacidad física limitada y valores de PEF (por sus siglas en inglés Peak Expiratory Flow) por debajo del 60% del valor esperado en la línea basal, con una variabilidad mayor de 30%; de ordinario, estos valores no vuelven totalmente a la normalidad después de usar un broncodilatador. Estos pacientes requerirán una terapia con dosis más altas de corticoesteroides inhalados (p.ej., > 1mg/día de dipropionato de beclometasona) u orales. Si se presenta un súbito agravamiento de los síntomas, es posible que se requiera una titulación ascendente en la dosificación de corticoesteroides, los cuales deberán administrarse bajo supervisión médica urgente.

Tratamiento rutinario de broncoespasmo crónico - resistente a la terapia convencional.

Tratamiento de asma severa aguda (status asthmaticus).

3.3.25. SALBUTAN INHALADOR

Expediente : 19956509
Radicado : 12001054
Fecha : 2012/01/11
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada dosis contiene salbutamol sulfato equivalente a salbutamol 100 µg.

Forma farmacéutica: Suspensión para inhalación

Indicaciones: Broncodilatador.

Contraindicaciones: Primer trimestre de embarazo. Úsese con precacución en pacientes con hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca o tirotoxicosis y diabetes mellitus.

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 indicaciones.

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



- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Información para prescribir versión GDS23/IP107 (10-ABR-2011).

Nuevas Indicaciones: El salbutamol es un agonista selectivo de los receptores beta-2 adrenérgicos. Administrado a dosis terapéuticas, actúa sobre los receptores beta-2 adrenérgicos del músculo bronquial, teniendo una mínima o nula acción sobre los receptores beta-1 adrenérgicos del corazón. Debido a su rápida acción, es un medicamento particularmente adecuado para el tratamiento y la prevención de los ataques de asma leve, así como para el tratamiento de las exacerbaciones agudas que se presentan en los pacientes con asma moderada y severa.

Los pacientes con asma severa o inestable no sólo deben recibir tratamiento con broncodilatadores, ni terapia en la que estos agentes jueguen un papel principal. Los pacientes con asma severa requieren una evaluación médica regular, ya que este padecimiento puede provocar la muerte. Estos pacientes presentan síntomas constantes y exacerbaciones frecuentes, así como una capacidad física limitada y valores de PEF (por sus siglas en inglés Peak Expiratory Flow) por debajo del 60% del valor esperado en la línea basal, con una variabilidad mayor de 30%; de ordinario, estos valores no vuelven totalmente a la normalidad después de usar un broncodilatador. Estos pacientes requerirán una terapia con dosis más altas de corticoesteroides inhalados (p.ej., más de 1mg/día de dipropionato de beclometasona) u orales.

Al administrar este tratamiento primario basado en corticoesteroides, *Salbutan/ Ventilan* proporciona a los pacientes con asma severa una medicación de rescate esencial para tratar exacerbaciones agudas. Si no hay una respuesta rápida o completa a esta medicación de rescate, entonces se requiere asesoría médica y tratamiento urgentes.

Salbutan / Ventilan proporciona una broncodilatación de acción corta (cuatro horas) y rápida (en cinco minutos) que actúa contra la obstrucción reversible de las vías respiratorias ocasionada por el asma, la bronquitis crónica y el enfisema. Es un medicamento adecuado para emplearse a largo plazo en el alivio y prevención de los síntomas asmáticos.

Salbutan/ Ventilan debe emplearse para mitigar los síntomas cuando se presentan, así como para evitar su aparición en aquellas circunstancias en las que el paciente sabe que experimentará un ataque asmático (p.ej. Antes de una rutina de ejercicio o de una exposición inevitable a alérgenos).

Salbutan/ Ventilan es particularmente valioso si se emplea como medicación de rescate en los pacientes con asma leve, moderada o severa, siempre y cuando su dependencia no retrase la introducción y el empleo de una terapia regular con corticoesteroides inhalados.

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



Nuevas Contraindicaciones: *Salbutan/ ventilan* se contraindica en aquellos pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes. Aunque suele emplearse la formulación Ventilan en solución intravenosa, y ocasionalmente Ventilan en tabletas y Ventilan supositorios, para el tratamiento de mujeres que presentan parto prematuro, sin complicaciones ocasionadas por trastornos como placenta previa, hemorragia prenatal o toxemia gravídica, no es adecuado utilizar formulaciones Salbutan/ Ventilan para inhalación en el tratamiento de parto prematuro. Las formulaciones *Salbutan/ Ventilan* no deben utilizarse en casos de amenaza de aborto.

Nuevas precauciones y advertencias: Por lo general, en el tratamiento del asma debe seguirse un programa de dosis escalonadas; asimismo, se debe vigilar la respuesta del paciente, tanto clínicamente como con pruebas de función pulmonar.

El uso más frecuente de broncodilatadores de acción corta, en particular de beta-2 agonistas para mitigar los síntomas asmáticos, indica un deterioro en el control del asma. Bajo estas condiciones, debe reevaluarse el plan terapéutico del paciente.

El deterioro súbito y progresivo en el control del asma es potencialmente mortal, por lo que debe considerarse la iniciación de una terapia con corticoesteroides o, si el paciente ya se encuentra bajo alguna, una titulación ascendente en la misma. En aquellos pacientes considerados en riesgo, debe instituirse una vigilancia diaria del flujo espiratorio máximo.

Salbutan/ Ventilan debe administrarse con precaución a los pacientes con tirototoxicosis.

La terapia con beta-2 agonistas, administrados principalmente por nebulización o por vía parenteral, puede dar lugar a hipopotasemia potencialmente grave.

Se recomienda tener precaución especial en los pacientes con asma severa aguda, ya que este padecimiento puede verse potenciado por el tratamiento concomitante con derivados de la xantina, esteroides o diuréticos, o cuando se presenta hipoxia. En dichas situaciones, es recomendable vigilar las concentraciones séricas de potasio.

En caso de que una dosis previamente eficaz de Salbutan/ Ventilan para inhalación no sea capaz de proporcionar un alivio durante un periodo de cuando menos tres horas, debe aconsejarse al paciente que busque asesoría médica con el fin de poder llevar a cabo cualesquier pasos adicionales que se requieran.

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



Se debe analizar la técnica de inhalación del paciente con el fin de asegurar una sincronización entre la atomización de aerosol y la aspiración del paciente. De esta forma se asegura una óptima entrega del fármaco a los pulmones.

Embarazo y Lactancia

La administración de fármacos durante el embarazo sólo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre excede cualquier posible riesgo para el feto.

Durante la experiencia mundial de comercialización de este medicamento, en raras ocasiones se han comunicado casos de anomalías congénitas, con inclusión de defectos en las extremidades y hendidura de paladar, en los descendientes de los pacientes tratados con *salbutan/ ventilan*. Algunas de las madres se encontraban tomando diversos medicamentos durante su embarazo. Como no es posible discernir algún patrón consistente de defectos, y como la tasa basal de anomalías congénitas es del 2-3%, no se puede establecer alguna relación con el uso de salbutamol.

Como el salbutamol probablemente se secreta en la leche materna, no es recomendable utilizarlo en madres lactantes, a menos que los beneficios esperados excedan cualquier riesgo potencial. Se desconoce si el salbutamol presente en la leche materna produce algún efecto perjudicial en los recién nacidos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe suprimir las recomendaciones de uso del medicamento para terapias crónicas tanto en indicaciones como en posología, y reenviar la documentación para su evaluación.

**3.3.26. AVASTIN CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
INFUSIÓN 100 mg/4mL
AVASTIN CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
INFUSIÓN 400 mg/16mL**

Expediente : 19956000 / 19956001
Radicado : 12005717
Fecha : 2012/01/27
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:
Cada vial contiene bevacizumab 100 mg.
Cada vial contiene bevacizumab 400 mg.

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



Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

- Asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.
- Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2A (INF).
- Avastin en combinación con quimioterapia basada en platino, en primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), no escamoso, irresecable, localmente avanzado, metastásico o recurrente.
- Tratamiento de glioblastoma con enfermedad progresiva posterior a terapia previa.

Contraindicaciones: En los pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central. Hipersensibilidad conocida a:

- Cualquier componente del producto
- Productos obtenidos en células de ovario de hámster chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.

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 indicaciones.
- Inserto versión de marzo 11.
- Información para prescribir corresponde a la versión de marzo 11.

Nuevas Indicaciones:

Carcinoma colorrectal metastásico (CCRM)

Avastin en asociación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas está indicado como tratamiento del carcinoma metastásico de colon o recto.

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente.

Avastin agregado a quimioterapia basada en platino está indicado como tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable.

Carcinoma de células renales avanzado y/o metastásico (CRM)

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





Avastin en asociación con interferón (IFN) alfa-2a está indicado como tratamiento de primera línea del carcinoma de células renales avanzado y/o metastásico.

Gliomas malignos (grado IV de la OMS): Glioblastoma

Avastin solo o en asociación con irinotecan está indicado para el tratamiento de pacientes con glioblastoma en recidiva o progresión de la enfermedad.

Cáncer epitelial de ovario, cáncer de las trompas de Falopio y cáncer peritoneal primario.

Avastin® en combinación con Carboplatino y a Paclitaxel está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer epitelial de ovario, (incluyendo el cáncer de las trompas de Falopio y el cáncer peritoneal primario) con alto riesgo de progresión (estadio III y IV).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda no aprobar la modificación de indicaciones para el producto de la referencia por cuanto, como se desprende de la información presentada, el balance riesgo /beneficio con el uso de la combinación propuesta en el cáncer de ovario epitelial, con alto riesgo de progresión, es desfavorable; principalmente, en lo relacionado con eventos adversos cardiovasculares y gastrointestinales.

3.3.27. EQUILID CÁPSULAS 50 mg

Expediente : 19934906
Radicado : 12001907
Fecha : 2012/01/13
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada cápsula contiene sulpirida 50 mg.

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Neuroléptico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las fenotiazinas, feocromocitoma, primer trimestre del embarazo, menores de tres años. Adminístrese con precaución a pacientes con hipertensión.

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





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 Indicaciones.
- Información Prescriptiva Actualizada según CCSI V7 de Dic. 6 de 2011.

Nuevas Indicaciones: Neuroléptico. Estados neuróticos depresivos. Tratamiento de segunda línea en el manejo del vértigo, en caso de falla de los tratamientos usuales antivertiginosos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustar las contraindicaciones a las autorizadas en el registro sanitario, en el sentido de incluir feocromocitoma y adminístrese con precaución a pacientes con hipertensión, ajustar la información para prescribir y reenviar la documentación para su evaluación

**3.3.28. EXJADE® COMPRIMIDOS DISPERSABLES 125 mg
EXJADE® COMPRIMIDOS DISPERSABLES 250 mg
EXJADE® COMPRIMIDOS DISPERSABLES 500 mg**

Expediente : 19964303 / 19964304 / 19964305
Radicado : 12006156
Fecha : 2012/01/27
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta dispersable contiene deferasirox 125 mg.
Cada tableta dispersable contiene deferasirox 250 mg.
Cada tableta dispersable contiene deferasirox 500 mg.

Forma farmacéutica: Tableta dispersable

Indicaciones: Tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro debida a transfusiones sanguíneas (hemosiderosis transfusional) en adultos y niños (a partir de los dos años de edad).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes, embarazo y lactancia. Menores de 2 años de edad.

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



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 indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones.
- Modificación de dosificación.
- Modificación de grupo etario.
- Prospecto Internacional de fecha 14 de noviembre de 2011.
- Declaración Sucinta de fecha 14 de noviembre de 2011.

Nuevas Indicaciones: Exjade® está indicado para el tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro debida a transfusiones sanguíneas (hemosiderosis transfusional) en pacientes adultos y pediátricos (a partir de los dos años de edad).

Exjade® también está indicado para el tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro en pacientes de por lo menos 10 años de edad que padecen síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones.

Nuevas Contraindicaciones:

- Depuración de creatinina <40 mL/min o creatinina sérica dos veces mayor (>2) que el límite superior del intervalo normal de valores apropiados para la edad.
- Pacientes afectados de un síndrome mielodisplásico de riesgo elevado y pacientes con otras neoplasias malignas hemáticas y no hemáticas que no se beneficiarán de un tratamiento quelante debido al rápido avance de su enfermedad.
- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Embarazo y lactancia.

Precauciones y advertencias:

La decisión de eliminar el hierro acumulado se tomará caso por caso, en función de los beneficios y riesgos clínicos previstos del tratamiento quelante. Se ha de tener cautela en los pacientes ancianos debido a la mayor frecuencia de reacciones adversas.

- Riñón:

En los pacientes tratados con Exjade se han observado elevaciones no progresivas de la creatinina sérica, en general dentro del intervalo normal de valores. Se han descrito casos de insuficiencia renal aguda con el uso comercial de Exjade. Ha habido casos inusuales de insuficiencia renal aguda que requirió diálisis.

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



Se recomienda la determinación por duplicado de la creatinina sérica o la depuración de creatinina antes de iniciar el tratamiento, así como su vigilancia mensual durante el mismo.

Los pacientes con trastornos renales existentes o los pacientes tratados con medicamentos potencialmente depresores de la función renal pueden ser más propensos a padecer complicaciones, por lo que se recomienda la supervisión semanal de la creatinina sérica o la depuración de creatinina durante el primer mes después del inicio o de la modificación de la terapia y luego una vez por mes. Se debe tener una especial precaución en los pacientes con depuración de creatinina entre 40 y menos de 60 mL/min, especialmente en los casos en los que existen factores de riesgo adicionales que pueden menoscabar la función renal, como la comedicación, la deshidratación o las infecciones agudas.

Se han comunicado tubulopatías renales en pacientes tratados con Exjade. La mayoría de dichos pacientes eran niños o adolescentes con betatalasemia y concentraciones séricas de ferritina $<1500 \mu\text{g/L}$.

Se deben hacer análisis mensuales de proteinuria.

Se ha de procurar que los pacientes que sufren diarrea o vómitos estén adecuadamente hidratados.

En los pacientes adultos, la dosis diaria de Exjade se puede reducir en 10 mg/kg si se observa un incremento no progresivo de la creatinina sérica un 33% superior al promedio de valores previos al tratamiento en dos consultas sucesivas, y que no pueda atribuirse a otras causas. En los pacientes pediátricos se puede reducir la dosis en 10 mg/kg si las concentraciones de creatinina sérica sobrepasan el límite superior normal para la edad durante dos consultas sucesivas.

Si se observa un incremento progresivo de la creatinina sérica mayor que el límite superior de lo normal, se interrumpirá el tratamiento con Exjade. El tratamiento con Exjade puede reanudarse según las circunstancias clínicas de cada paciente.

- Hígado:

No se recomienda la administración de Exjade en los pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh). El tratamiento con Exjade se ha instaurado solamente en pacientes cuyas concentraciones iniciales de transaminasas hepáticas eran hasta 5 veces mayores que el límite superior del intervalo normal de valores. Tales concentraciones de transaminasas no modifican la farmacocinética del deferasirox. El deferasirox se elimina

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



principalmente por glucuronidación y se metaboliza en grado mínimo (en torno al 8%) a través del sistema oxidativo del citocromo P450.

Se han observado casos infrecuentes (0,3%) de elevaciones de transaminasas más de 10 veces por encima del límite superior del intervalo normal de valores, indicativa de hepatitis, en los ensayos clínicos. Ha habido casos de insuficiencia hepática en pacientes tratados con Exjade tras la aprobación del medicamento. La mayoría de las notificaciones de insuficiencia hepática incumbían a pacientes con enfermedades concomitantes graves, como cirrosis hepática o fallo multiorgánico; algunos de esos casos tuvieron un desenlace mortal. Se recomienda supervisar las transaminasas séricas, la bilirrubina y la fosfatasa alcalina antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante el primer mes y posteriormente una vez por mes. Si se observa un incremento persistente y progresivo de las transaminasas séricas no atribuible a otras causas, se debe interrumpir el tratamiento con Exjade. Una vez que se haya esclarecido la causa de las anomalías en las pruebas de la función hepática o que se hayan normalizado las cifras, se debe estimar la pertinencia de reanudar cautelosamente el tratamiento con Exjade a una dosis inferior, seguido por un aumento gradual de la dosis.

- Trastornos sanguíneos:

Tras la aprobación de Exjade ha habido notificaciones (tanto espontáneas como procedentes de ensayos clínicos) de citopenias en pacientes tratados con este medicamento. La mayoría de los pacientes padecían trastornos hemáticos subyacentes que a menudo se asocian a una insuficiencia medular ósea. Se desconoce la relación exacta entre estos episodios y el tratamiento con Exjade. De conformidad con el tratamiento clínico habitual de tales trastornos hemáticos, debe controlarse regularmente el hemograma. Se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con Exjade en los pacientes que presenten citopenias criptógenas. En cuanto se haya determinado la causa de la citopenia se puede considerar la posibilidad de reanudar el tratamiento con Exjade.

- Gastrointestinal:

Puede producirse irritación gastrointestinal durante el tratamiento con Exjade. Se han registrado casos de úlceras y hemorragias gastroduodenales en pacientes, como niños y adolescentes, que recibían Exjade. Ha habido informes esporádicos de hemorragias gastrointestinales mortales, especialmente en pacientes ancianos que padecían neoplasias hemáticas avanzadas de carácter maligno o tenían cifras reducidas de trombocitos. Se han observado úlceras múltiples en algunos pacientes. Los médicos y los pacientes deben permanecer atentos a los signos y síntomas de úlcera y hemorragia gastrointestinales durante el tratamiento con Exjade y emprender

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



rápidamente un estudio y un tratamiento adicionales cuando se sospeche un acontecimiento adverso gastrointestinal grave. Se debe tener precaución en los pacientes que utilizan Exjade asociado a fármacos potencialmente ulcerógenos, como los AINE, los corticoesteroides o los bisfosfonatos orales, así como en los pacientes que reciben anticoagulantes y en los pacientes con cifras de trombocitos $<50 \times 10^9/L$.

- Reacciones de hipersensibilidad:

Se han dado casos esporádicos de reacciones de hipersensibilidad graves (como anafilaxia y angioedema) en pacientes que utilizaban Exjade. Casi siempre se producían durante el primer mes de tratamiento. Si las reacciones fueran graves, se interrumpirá la administración de Exjade y se realizarán las intervenciones médicas apropiadas.

- Trastornos cutáneos:

Durante el tratamiento con Exjade pueden aparecer exantemas. Si son de una intensidad entre leve y moderada se podrá continuar el tratamiento con Exjade sin proceder a reajustes de la dosis, ya que los exantemas a menudo desaparecen de forma espontánea. En el caso de que sean más graves y obliguen a una interrupción del tratamiento, se puede reanudar la administración de Exjade una vez que los exantemas hayan cedido, pero a una dosis inferior, para luego aumentarla de forma gradual. En casos graves, tal reanudación puede llevarse a cabo en combinación con un breve período de administración de corticoesteroides orales. Se han descrito casos inusuales de eritema multiforme durante el tratamiento con Exjade.

- Visión y audición:

Se han comunicado trastornos auditivos (hipoacusia) y oculares (opacidad del cristalino) en los tratamientos con Exjade. Se recomienda la realización de pruebas auditivas y oftalmológicas (incluida la oftalmoscopia) antes del inicio del tratamiento con Exjade y, luego, a intervalos regulares (cada 12 meses). Si se observan anomalías, tal vez sea necesario reducir la dosis o suspender la administración.

- Otras consideraciones:

Como sucede con otros tratamientos quelantes de hierro, es posible que aumente el riesgo de toxicidad de Exjade si se administran dosis desmesuradamente altas a pacientes que tienen una carga de hierro baja o concentraciones de ferritina séricas ligeramente altas.

Exjade no se ha asociado con un retraso del crecimiento en los niños supervisados durante un período de hasta 5 años en los ensayos clínicos. De todos modos, como medida de precaución general, se pueden vigilar el peso corporal y el aumento de estatura a intervalos regulares (cada 12 meses) en los pacientes pediátricos.

Exjade no debe administrarse en asociación con otros quelantes de hierro, ya que la inocuidad de dichas asociaciones aún no ha sido establecida.

Los comprimidos contienen lactosa (1,1 mg de lactosa por cada mg de deferasirox). No se recomienda la administración de este medicamento a pacientes con trastornos hereditarios inusuales de intolerancia a la galactosa, deficiencia grave de lactasa o absorción deficiente de glucosa o galactosa.

- Conducción y uso de máquinas:

No se han estudiado los efectos de Exjade sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Los pacientes que sientan mareos frecuentes como acontecimiento adverso deben tener prudencia cuando conduzcan o manejen máquinas.

Nueva Dosificación y Grupo Etario:

- Sobrecarga transfusional de hierro

Posología:

Se recomienda iniciar el tratamiento con Exjade después de la transfusión de unas 20 unidades de concentrado de eritrocitos (esto es, unos 100 mL/kg) o cuando la monitorización clínica indique la presencia de una sobrecarga crónica de hierro (p. ej.: ferritina sérica >1000 µg/L). Las dosis (en mg/kg) deben calcularse y redondearse al tamaño más próximo de comprimido entero. Los objetivos de la terapia quelante de hierro son la eliminación de la cantidad de hierro administrado en las transfusiones y, si procede, la reducción de la carga de hierro existente. La decisión de eliminar el hierro acumulado se tomará caso por caso, en función de los beneficios y riesgos clínicos previsibles del tratamiento quelante.

Dosis inicial:

La dosis diaria inicial recomendada de Exjade es de 20 mg/kg de peso corporal.

En los pacientes que reciben más de 14 mL/kg/mes de concentrado de eritrocitos (aprox. >4 unidades/mes por adulto) y si el objetivo es reducir la sobrecarga de hierro, considérese la posibilidad de administrar una dosis diaria inicial de 30 mg/kg.

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



En los pacientes que reciben menos de 7 mL/kg/mes de concentrado de eritrocitos (aprox. <2 unidades/mes por adulto) y si el objetivo es mantener la cantidad de hierro del cuerpo, considérese la posibilidad de administrar una dosis diaria inicial de 10 mg/kg.

En los pacientes que ya estén adecuadamente tratados con deferoxamina se puede administrar una dosis inicial de Exjade igual a la mitad de la dosis de deferoxamina (p. ej.: un paciente que recibe 40 mg/kg/día de deferoxamina durante 5 días a la semana, o una dosis equivalente, podría pasar a recibir una dosis diaria inicial de 20 mg/kg/día de Exjade).

Ajuste de la dosis:

Se recomienda controlar mensualmente la ferritina sérica y, si es necesario, reajustar cada 3 o 6 meses la dosis de Exjade, según la tendencia que exhiba la ferritina sérica. Los reajustes de la dosis se pueden realizar gradualmente a razón de 5 a 10 mg/kg por vez y deberán adaptarse a los objetivos terapéuticos y la respuesta de cada paciente (mantenimiento o reducción de la carga de hierro). Si no se logra un control suficiente con dosis de 30 mg/kg (por ejemplo, las concentraciones de ferritina séricas son persistentemente superiores a 2500 µg/L y no dan muestras de disminuir con el tiempo) puede considerarse la administración de hasta 40 mg/kg. No se recomiendan las dosis superiores a 40 mg/kg, pues se tiene escasa experiencia de administración de tales dosis.

En los pacientes cuyas concentraciones séricas de ferritina han alcanzado el valor deseado (que habitualmente oscila entre 500 y 1000 µg/L), se debe considerar la reducción gradual de la dosis a razón de 5 o 10 mg/kg por vez a fin de mantener las concentraciones séricas de ferritina dentro del intervalo de valores deseados. Si la concentración de ferritina sérica es permanentemente inferior a 500 µg/L, se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento. Como sucede con otros tratamientos quelantes de hierro, es posible que aumente el riesgo de toxicidad de Exjade si se administran dosis desmesuradamente altas a pacientes que tienen una carga de hierro baja o concentraciones de ferritina séricas levemente altas.

- Síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones

Posología

El tratamiento quelante debe iniciarse solamente cuando existan indicios de sobrecarga de hierro (concentración hepática de hierro [CHH] $\geq$ 5 mg de Fe/g de peso seco [ps] o ferritina sérica sistemáticamente >800 µg/L). En los pacientes sin determinación de CHH se ha de tener cuidado durante el tratamiento quelante a fin de reducir al mínimo el riesgo de extrema quelación.

Dosis inicial:

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



La dosis diaria inicial recomendada de Exjade es de 10 mg/kg de peso corporal.

Ajuste de la dosis:

Se recomienda vigilar la ferritina sérica una vez por mes. Cada 3 o 6 meses de tratamiento hay que considerar la posibilidad de aumentar la dosis a razón de 5 a 10 mg/kg cada vez si la CHH del paciente es ≥ 7 mg de Fe/g de ps, o la ferritina sérica es sistemáticamente >2000 $\mu\text{g/L}$ y no tiende a disminuir y el paciente tolera bien el medicamento. No se recomiendan las dosis mayores que 20 mg/kg pues no se tiene experiencia de administración de tales dosis en los pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones.

En los pacientes cuya CHH no se ha determinado y en los que la ferritina sérica es ≤ 2000 $\mu\text{g/L}$, la dosis no debe sobrepasar los 10 mg/kg.

En los pacientes en los que se ha aumentado la dosis a >10 mg/kg, se recomienda reducir la dosis a 10 mg/kg o menos si la CHH es <7 mg de Fe/g de ps o la ferritina sérica es ≤ 2000 $\mu\text{g/L}$.

El tratamiento debe interrumpirse una vez que se haya logrado una concentración satisfactoria de hierro corporal (CHH <3 mg de Fe/g de ps o ferritina sérica <300 $\mu\text{g/L}$). Debe reanudarse cuando la vigilancia clínica indique la presencia de una sobrecarga crónica de hierro.

- Sobrecarga transfusional de hierro y síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones:

Poblaciones especiales

Pacientes con disfunción renal:

El tratamiento con Exjade se deberá administrar con cautela a pacientes cuyas concentraciones séricas de creatinina sobrepasen el límite superior del intervalo normal de valores para su edad. Se debe tener una especial precaución en los pacientes con depuración de creatinina entre 40 y menos de 60 mL/min, especialmente en los casos en los que existen factores de riesgo adicionales que pueden menoscabar la función renal, como la comedicación, la deshidratación o las infecciones agudas. Las recomendaciones posológicas iniciales para los pacientes con disfunción renal son similares a las descritas anteriormente. Se debe supervisar mensualmente la concentración de creatinina sérica en todos los pacientes y, en caso necesario, se puede reducir la dosis diaria en 10 mg/kg.

Pacientes con disfunción hepática:

Exjade se ha estudiado en sujetos con disfunción hepática de un ensayo clínico. En los pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la dosis inicial debe reducirse en un 50%. Exjade no debe utilizarse en

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



pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh). Se debe vigilar la función hepática en todos los pacientes antes de instaurar el tratamiento, cada dos semanas durante el primer mes y posteriormente de forma mensual.

Pacientes pediátricos:

Las recomendaciones posológicas para los adultos son asimismo válidas para los pacientes pediátricos. A la hora de calcular la dosis es necesario tener en cuenta las variaciones temporales de peso de los pacientes pediátricos.

Pacientes de edad avanzada:

Las recomendaciones posológicas para los pacientes de edad avanzada son idénticas a las descritas anteriormente. En los ensayos clínicos, los pacientes ancianos padecieron una mayor frecuencia de reacciones adversas que los pacientes más jóvenes, por lo que es necesaria su observación atenta en caso de que se produzcan reacciones adversas que puedan necesitar un ajuste de la dosis.

Modo de administración:

Exjade se debe tomar una vez al día con el estómago vacío, al menos 30 minutos antes de comer, de preferencia a la misma hora cada día. Los comprimidos se disgregan por agitación en un vaso de agua o de jugo de manzana o de naranja (de 100 a 200 mL) hasta obtener una suspensión fina. Una vez bebida la suspensión, se debe enjuagar el vaso con un pequeño volumen de agua o de jugo para resuspender y beber los restos de medicamento que hubiesen quedado. Los comprimidos no se deben masticar ni tragar enteros. No se recomienda disgregar los comprimidos en bebidas gaseosas o leche debido a la formación de espuma o la lenta disgregación, respectivamente.

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

- La modificación de indicaciones.
- La modificación de contraindicaciones.
- La modificación de dosificación.
- La modificación de grupo etario.
- El Prospecto Internacional de fecha 14 de noviembre de 2011.
- La Declaración Sucinta de fecha 14 de noviembre de 2011.

Nuevas Indicaciones: Exjade® está indicado para el tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro debida a transfusiones sanguíneas (hemosiderosis transfusional) en pacientes adultos y pediátricos (a partir de los dos años de edad).

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Exjade® también está indicado para el tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro en pacientes de por lo menos 10 años de edad que padecen síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones.

Nuevas Contraindicaciones:

- Depuración de creatinina <40 mL/min o creatinina sérica dos veces mayor (>2) que el límite superior del intervalo normal de valores apropiados para la edad.
- Pacientes afectados de un síndrome mielodisplásico de riesgo elevado y pacientes con otras neoplasias malignas hemáticas y no hemáticas que no se beneficiarán de un tratamiento quelante debido al rápido avance de su enfermedad.
- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Embarazo y lactancia.

Precauciones y advertencias:

La decisión de eliminar el hierro acumulado se tomará caso por caso, en función de los beneficios y riesgos clínicos previstos del tratamiento quelante.

Se ha de tener cautela en los pacientes ancianos debido a la mayor frecuencia de reacciones adversas.

- Riñón:

En los pacientes tratados con Exjade se han observado elevaciones no progresivas de la creatinina sérica, en general dentro del intervalo normal de valores. Se han descrito casos de insuficiencia renal aguda con el uso comercial de Exjade. Ha habido casos inusuales de insuficiencia renal aguda que requirió diálisis.

Se recomienda la determinación por duplicado de la creatinina sérica o la depuración de creatinina antes de iniciar el tratamiento, así como su vigilancia mensual durante el mismo.

Los pacientes con trastornos renales existentes o los pacientes tratados con medicamentos potencialmente depresores de la función renal pueden ser más propensos a padecer complicaciones, por lo que se recomienda la supervisión semanal de la creatinina sérica o la depuración de creatinina durante el primer mes después del inicio o de la modificación de la terapia y luego una vez por mes. Se debe tener una especial precaución en los pacientes con depuración de creatinina entre 40 y menos de 60 mL/min, especialmente en los casos en los que existen

factores de riesgo adicionales que pueden menoscabar la función renal, como la comedicación, la deshidratación o las infecciones agudas.

Se han comunicado tubulopatías renales en pacientes tratados con Exjade. La mayoría de dichos pacientes eran niños o adolescentes con betatalasemia y concentraciones séricas de ferritina $<1500 \mu\text{g/L}$.

Se deben hacer análisis mensuales de proteinuria.

Se ha de procurar que los pacientes que sufren diarrea o vómitos estén adecuadamente hidratados.

En los pacientes adultos, la dosis diaria de Exjade se puede reducir en 10 mg/kg si se observa un incremento no progresivo de la creatinina sérica un 33% superior al promedio de valores previos al tratamiento en dos consultas sucesivas, y que no pueda atribuirse a otras causas. En los pacientes pediátricos se puede reducir la dosis en 10 mg/kg si las concentraciones de creatinina sérica sobrepasan el límite superior normal para la edad durante dos consultas sucesivas.

Si se observa un incremento progresivo de la creatinina sérica mayor que el límite superior de lo normal, se interrumpirá el tratamiento con Exjade. El tratamiento con Exjade puede reanudarse según las circunstancias clínicas de cada paciente.

- Hígado:

No se recomienda la administración de Exjade en los pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh). El tratamiento con Exjade se ha instaurado solamente en pacientes cuyas concentraciones iniciales de transaminasas hepáticas eran hasta 5 veces mayores que el límite superior del intervalo normal de valores. Tales concentraciones de transaminasas no modifican la farmacocinética del deferasirox. El deferasirox se elimina principalmente por glucuronidación y se metaboliza en grado mínimo (en torno al 8%) a través del sistema oxidativo del citocromo P450.

Se han observado casos infrecuentes (0,3%) de elevaciones de transaminasas más de 10 veces por encima del límite superior del intervalo normal de valores, indicativa de hepatitis, en los ensayos clínicos. Ha habido casos de insuficiencia hepática en pacientes tratados con Exjade tras la aprobación del medicamento. La mayoría de las notificaciones de insuficiencia hepática incumbían a pacientes con enfermedades concomitantes graves, como cirrosis hepática o fallo multiorgánico; algunos de esos casos tuvieron un desenlace mortal. Se

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



recomienda supervisar las transaminasas séricas, la bilirrubina y la fosfatasa alcalina antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante el primer mes y posteriormente una vez por mes. Si se observa un incremento persistente y progresivo de las transaminasas séricas no atribuible a otras causas, se debe interrumpir el tratamiento con Exjade. Una vez que se haya esclarecido la causa de las anomalías en las pruebas de la función hepática o que se hayan normalizado las cifras, se debe estimar la pertinencia de reanudar cuidadosamente el tratamiento con Exjade a una dosis inferior, seguido por un aumento gradual de la dosis.

- **Trastornos sanguíneos:**

Tras la aprobación de Exjade ha habido notificaciones (tanto espontáneas como procedentes de ensayos clínicos) de citopenias en pacientes tratados con este medicamento. La mayoría de los pacientes padecían trastornos hemáticos subyacentes que a menudo se asocian a una insuficiencia medular ósea. Se desconoce la relación exacta entre estos episodios y el tratamiento con Exjade. De conformidad con el tratamiento clínico habitual de tales trastornos hemáticos, debe controlarse regularmente el hemograma. Se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con Exjade en los pacientes que presenten citopenias criptógenas. En cuanto se haya determinado la causa de la citopenia se puede considerar la posibilidad de reanudar el tratamiento con Exjade.

- **Gastrointestinal:**

Puede producirse irritación gastrointestinal durante el tratamiento con Exjade. Se han registrado casos de úlceras y hemorragias gastroduodenales en pacientes, como niños y adolescentes, que recibían Exjade. Ha habido informes esporádicos de hemorragias gastrointestinales mortales, especialmente en pacientes ancianos que padecían neoplasias hemáticas avanzadas de carácter maligno o tenían cifras reducidas de trombocitos. Se han observado úlceras múltiples en algunos pacientes. Los médicos y los pacientes deben permanecer atentos a los signos y síntomas de úlcera y hemorragia gastrointestinales durante el tratamiento con Exjade y emprender rápidamente un estudio y un tratamiento adicionales cuando se sospeche un acontecimiento adverso gastrointestinal grave. Se debe tener precaución en los pacientes que utilizan Exjade asociado a fármacos potencialmente ulcerógenos, como los AINE, los corticoesteroides o los bisfosfonatos orales, así como en los pacientes que reciben anticoagulantes y en los pacientes con cifras de trombocitos $<50 \times 10^9/L$.

- **Reacciones de hipersensibilidad:**

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



Se han dado casos esporádicos de reacciones de hipersensibilidad graves (como anafilaxia y angioedema) en pacientes que utilizaban Exjade. Casi siempre se producían durante el primer mes de tratamiento. Si las reacciones fueran graves, se interrumpirá la administración de Exjade y se realizarán las intervenciones médicas apropiadas.

- Trastornos cutáneos:

Durante el tratamiento con Exjade pueden aparecer exantemas. Si son de una intensidad entre leve y moderada se podrá continuar el tratamiento con Exjade sin proceder a reajustes de la dosis, ya que los exantemas a menudo desaparecen de forma espontánea. En el caso de que sean más graves y obliguen a una interrupción del tratamiento, se puede reanudar la administración de Exjade una vez que los exantemas hayan cedido, pero a una dosis inferior, para luego aumentarla de forma gradual. En casos graves, tal reanudación puede llevarse a cabo en combinación con un breve período de administración de corticoesteroides orales. Se han descrito casos inusuales de eritema multiforme durante el tratamiento con Exjade.

- Visión y audición:

Se han comunicado trastornos auditivos (hipoacusia) y oculares (opacidad del cristalino) en los tratamientos con Exjade. Se recomienda la realización de pruebas auditivas y oftalmológicas (incluida la oftalmoscopia) antes del inicio del tratamiento con Exjade y, luego, a intervalos regulares (cada 12 meses). Si se observan anomalías, tal vez sea necesario reducir la dosis o suspender la administración.

- Otras consideraciones:

Como sucede con otros tratamientos quelantes de hierro, es posible que aumente el riesgo de toxicidad de Exjade si se administran dosis desmesuradamente altas a pacientes que tienen una carga de hierro baja o concentraciones de ferritina séricas ligeramente altas.

Exjade no se ha asociado con un retraso del crecimiento en los niños supervisados durante un período de hasta 5 años en los ensayos clínicos. De todos modos, como medida de precaución general, se pueden vigilar el peso corporal y el aumento de estatura a intervalos regulares (cada 12 meses) en los pacientes pediátricos.

Exjade no debe administrarse en asociación con otros quelantes de hierro, ya que la inocuidad de dichas asociaciones aún no ha sido establecida.

Los comprimidos contienen lactosa (1,1 mg de lactosa por cada mg de deferasirox). No se recomienda la administración de este medicamento a pacientes con trastornos hereditarios inusuales de intolerancia a la galactosa, deficiencia grave de lactasa o absorción deficiente de glucosa o galactosa.

- Conducción y uso de máquinas:

No se han estudiado los efectos de Exjade sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Los pacientes que sientan mareos frecuentes como acontecimiento adverso deben tener prudencia cuando conduzcan o manejen máquinas.

Nueva Dosificación y Grupo Etario:

- Sobrecarga transfusional de hierro

Posología:

Se recomienda iniciar el tratamiento con Exjade después de la transfusión de unas 20 unidades de concentrado de eritrocitos (esto es, unos 100 mL/kg) o cuando la monitorización clínica indique la presencia de una sobrecarga crónica de hierro (p. ej.: ferritina sérica >1000 µg/L). Las dosis (en mg/kg) deben calcularse y redondearse al tamaño más próximo de comprimido entero.

Los objetivos de la terapia quelante de hierro son la eliminación de la cantidad de hierro administrado en las transfusiones y, si procede, la reducción de la carga de hierro existente. La decisión de eliminar el hierro acumulado se tomará caso por caso, en función de los beneficios y riesgos clínicos previsibles del tratamiento quelante.

Dosis inicial:

La dosis diaria inicial recomendada de Exjade es de 20 mg/kg de peso corporal.

En los pacientes que reciben más de 14 mL/kg/mes de concentrado de eritrocitos (aprox. >4 unidades/mes por adulto) y si el objetivo es reducir la sobrecarga de hierro, considérese la posibilidad de administrar una dosis diaria inicial de 30 mg/kg.

En los pacientes que reciben menos de 7 mL/kg/mes de concentrado de eritrocitos (aprox. <2 unidades/mes por adulto) y si el objetivo es

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



mantener la cantidad de hierro del cuerpo, considérese la posibilidad de administrar una dosis diaria inicial de 10 mg/kg.

En los pacientes que ya estén adecuadamente tratados con deferoxamina se puede administrar una dosis inicial de Exjade igual a la mitad de la dosis de deferoxamina (p. ej.: un paciente que recibe 40 mg/kg/día de deferoxamina durante 5 días a la semana, o una dosis equivalente, podría pasar a recibir una dosis diaria inicial de 20 mg/kg/día de Exjade.

Ajuste de la dosis:

Se recomienda controlar mensualmente la ferritina sérica y, si es necesario, reajustar cada 3 o 6 meses la dosis de Exjade, según la tendencia que exhiba la ferritina sérica. Los reajustes de la dosis se pueden realizar gradualmente a razón de 5 a 10 mg/kg por vez y deberán adaptarse a los objetivos terapéuticos y la respuesta de cada paciente (mantenimiento o reducción de la carga de hierro). Si no se logra un control suficiente con dosis de 30 mg/kg (por ejemplo, las concentraciones de ferritina séricas son persistentemente superiores a 2500 µg/l y no dan muestras de disminuir con el tiempo) puede considerarse la administración de hasta 40 mg/kg. No se recomiendan las dosis superiores a 40 mg/kg, pues se tiene escasa experiencia de administración de tales dosis.

En los pacientes cuyas concentraciones séricas de ferritina han alcanzado el valor deseado (que habitualmente oscila entre 500 y 1000 µg/L), se debe considerar la reducción gradual de la dosis a razón de 5 o 10 mg/kg por vez a fin de mantener las concentraciones séricas de ferritina dentro del intervalo de valores deseados. Si la concentración de ferritina sérica es permanentemente inferior a 500 µg/L, se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento. Como sucede con otros tratamientos quelantes de hierro, es posible que aumente el riesgo de toxicidad de Exjade si se administran dosis desmesuradamente altas a pacientes que tienen una carga de hierro baja o concentraciones de ferritina séricas levemente altas.

- Síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones

Posología

El tratamiento quelante debe iniciarse solamente cuando existan indicios de sobrecarga de hierro (concentración hepática de hierro [CHH] $\geq$ 5 mg de Fe/g de peso seco [ps] o ferritina sérica sistemáticamente >800 µg/L). En los pacientes sin determinación de CHH se ha de tener cuidado durante el tratamiento quelante a fin de reducir al mínimo el riesgo de extrema quelación.

Dosis inicial:

La dosis diaria inicial recomendada de Exjade es de 10 mg/kg de peso corporal.

Ajuste de la dosis:

Se recomienda vigilar la ferritina sérica una vez por mes. Cada 3 o 6 meses de tratamiento hay que considerar la posibilidad de aumentar la dosis a razón de 5 a 10 mg/kg cada vez si la CHH del paciente es ≥ 7 mg de Fe/g de ps, o la ferritina sérica es sistemáticamente $>2000 \mu\text{g/L}$ y no tiende a disminuir y el paciente tolera bien el medicamento. No se recomiendan las dosis mayores que 20 mg/kg pues no se tiene experiencia de administración de tales dosis en los pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones.

En los pacientes cuya CHH no se ha determinado y en los que la ferritina sérica es $\leq 2000 \mu\text{g/L}$, la dosis no debe sobrepasar los 10 mg/kg.

En los pacientes en los que se ha aumentado la dosis a >10 mg/kg, se recomienda reducir la dosis a 10 mg/kg o menos si la CHH es <7 mg de Fe/g de ps o la ferritina sérica es $\leq 2000 \mu\text{g/L}$.

El tratamiento debe interrumpirse una vez que se haya logrado una concentración satisfactoria de hierro corporal (CHH <3 mg de Fe/g de ps o ferritina sérica $<300 \mu\text{g/L}$). Debe reanudarse cuando la vigilancia clínica indique la presencia de una sobrecarga crónica de hierro.

- Sobrecarga transfusional de hierro y síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones:

Poblaciones especiales**Pacientes con disfunción renal:**

El tratamiento con Exjade se deberá administrar con cautela a pacientes cuyas concentraciones séricas de creatinina sobrepasen el límite superior del intervalo normal de valores para su edad. Se debe tener una especial precaución en los pacientes con depuración de creatinina entre 40 y menos de 60 mL/min, especialmente en los casos en los que existen factores de riesgo adicionales que pueden menoscabar la función renal, como la comedicación, la deshidratación o las infecciones agudas. Las recomendaciones posológicas iniciales para los pacientes con disfunción renal son similares a las descritas anteriormente. Se debe supervisar mensualmente la concentración de creatinina sérica en todos los pacientes y, en caso necesario, se puede reducir la dosis diaria en 10 mg/kg.

Pacientes con disfunción hepática:

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



Exjade se ha estudiado en sujetos con disfunción hepática de un ensayo clínico. En los pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la dosis inicial debe reducirse en un 50%. Exjade no debe utilizarse en pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh). Se debe vigilar la función hepática en todos los pacientes antes de instaurar el tratamiento, cada dos semanas durante el primer mes y posteriormente de forma mensual.

Pacientes pediátricos:

Las recomendaciones posológicas para los adultos son asimismo válidas para los pacientes pediátricos. A la hora de calcular la dosis es necesario tener en cuenta las variaciones temporales de peso de los pacientes pediátricos.

Pacientes de edad avanzada:

Las recomendaciones posológicas para los pacientes de edad avanzada son idénticas a las descritas anteriormente. En los ensayos clínicos, los pacientes ancianos padecieron una mayor frecuencia de reacciones adversas que los pacientes más jóvenes, por lo que es necesaria su observación atenta en caso de que se produzcan reacciones adversas que puedan necesitar un ajuste de la dosis.

Modo de administración:

Exjade se debe tomar una vez al día con el estómago vacío, al menos 30 minutos antes de comer, de preferencia a la misma hora cada día. Los comprimidos se disgregan por agitación en un vaso de agua o de jugo de manzana o de naranja (de 100 a 200 mL) hasta obtener una suspensión fina. Una vez bebida la suspensión, se debe enjuagar el vaso con un pequeño volumen de agua o de jugo para resuspender y beber los restos de medicamento que hubiesen quedado. Los comprimidos no se deben masticar ni tragar enteros. No se recomienda disgregar los comprimidos en bebidas gaseosas o leche debido a la formación de espuma o la lenta disgregación, respectivamente.

3.3.29. MUCOSOLVAN® CÁPSULA DE GELATINA BLANDA

Expediente : 20039773
Radicado : 12005757
Fecha : 2012/01/27
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición: Cada cápsula de gelatina blanda contiene ambroxol 30 mg.

Forma farmacéutica: Cápsula de gelatina blanda.

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





Indicaciones: Secretolítico en afecciones broncopulmonares agudas ó crónicas que cursen con secreción anormal y/o transporte deficiente de mucus.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, primer trimestre de embarazo, úlcera péptica.

Precauciones y advertencias: Ha habido pocos informes de lesiones cutáneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (NET) en asociación temporal con la administración de los expectorantes como el clorhidrato de ambroxol. La mayoría de estos podría ser explicado por la gravedad de la enfermedad subyacente del paciente y/o medicación concomitante. Además, durante la fase inicial de un síndrome de Stevens-Johnson o NET el paciente puede experimentar síntomas inespecíficos de la gripe como por ejemplo, fiebre, dolor de cuerpo, rinitis, tos y dolor de garganta. Por lo tanto si se producen lesiones nuevas de la piel o de la mucosa, se debe buscar inmediatamente consejo médico y el tratamiento con clorhidrato de ambroxol se debe suspender como medida de precaución.

En presencia de insuficiencia renal Mucosolvan® puede ser utilizado sólo después de consultar a un médico.

Posología y grupo etario:

Adultos: Tomar dos cápsulas blandas por día con suficiente agua.

Condición de venta: Con fórmula médica

El interesado presenta 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 indicaciones.
- Cambio de condición de venta de “venta con fórmula médica” a “venta Libre”.

Nuevas Indicaciones: Mucolítico.

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

- **La modificación de indicaciones.**
Nuevas Indicaciones: Mucolítico.

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



- **El cambio de condición de venta de “venta con fórmula médica” a “VENTA SIN FÓRMULA FACULTATIVA”.**

3.3.30. MUCOSOLVAN® 24 HORAS

Expediente : 20039774
Radicado : 12005753
Fecha : 2012/01/27
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición: Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene clorhidrato de ambroxol 75 mg.

Forma farmacéutica: Cápsula dura de liberación prolongada.

Indicaciones:

Mucolítico útil en afecciones broncopulmonares agudas o crónicas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, primer trimestre del embarazo, úlcera péptica.

Precauciones y advertencias: Existen, en muy raros casos, reportes de lesiones severas en la piel, como síndrome de Stevens-Johnson y síndrome de Lyell en asociación temporal con la administración de sustancias mucolíticas como el ambroxol. Si se presentan nuevas lesiones en mucosas o piel, debe discontinuarse el tratamiento y buscar ayuda médica.

Posología y grupo etario: Pacientes adultos: Tomar una cápsula por día. Las cápsulas no deben ser abiertas o masticadas y deben ser deglutidas con abundante líquido.

Condición de venta: Con fórmula médica

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

- Modificación de indicaciones.
- Cambio de condición de venta de “Con fórmula médica” a “Venta libre”

Nuevas Indicaciones: Mucolítico.

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

- **La modificación de indicaciones.**
Nuevas Indicaciones: Mucolítico.
- **El cambio de condición de venta de “venta con fórmula médica” a “VENTA SIN FÓRMULA FACULTATIVA”.**

3.3.31. ZENTEL

Expediente : 224203
Radicado : 12001043
Fecha : 2012/01/11
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta recubierta con película contiene albendazol 400 mg.

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Estrongilodiasis, alternativa en infecciones mixtas por áscaris, oxiuros, tricocéfalos, anquilostoma y necátor americano. Tratamiento de la infestación por taenias, giardiasis y neurocistecercosis.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o a alguno de sus componentes. No administrar durante el embarazo ni a pacientes con posibilidad de embarazo. No administrar a niños menores de un año de edad.

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 indicaciones.**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**

Nuevas Indicaciones: Zentel es un carbamato de bencimidazol con actividad antihelmíntica y anti-protozoarios, eficaz en el tratamiento contra los siguientes parásitos intestinales y tisulares: gusanos redondos (*Ascaris lumbricoides*), gusanos en forma de alfiler (*Enterobius vermicularis*), gusanos en forma de gancho (*Necator americanus*, *Ancylostoma duodenale*), gusanos en forma de látigo (*Trichuris trichiura*), gusanos filariformes (*Strongyloides stercoralis*), gusanos en forma de cinta (*Taenia spp* e *Hymenolepis nana* solamente en el caso de parasitismo asociado), Clonorchiasis (*Clonorchis sinensis*),

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Opisthorquiasis (*Opisthorchis viverrini*) y larva migrans cutánea; giardiasis (*G. lamblia*, *G. duodenalis*, *G. intestinalis*, *Lamblia intestinalis*) en niños.

Nuevas contraindicaciones: Zentel no debe administrarse durante el embarazo, ni en mujeres que se piense que están embarazadas.

Zentel está contraindicado en pacientes con una historia conocida de hipersensibilidad al fármaco (albendazol o demás constituyentes).

Nuevas precauciones y advertencias: Para evitar la administración de Zentel durante el embarazo temprano, las mujeres en edad de concebir deben iniciar el tratamiento durante la primera semana de la menstruación o después de una prueba negativa de embarazo.

El tratamiento con Zentel podría revelar una neurocisticercosis preexistente, especialmente en áreas con una infección aguda por taenosis. Los pacientes podrían experimentar síntomas neurológicos como convulsiones, incremento en la presión intracraneal y signos focales, como resultado de una reacción inflamatoria ocasionada por la muerte de los parásitos en el cerebro. Los síntomas podrían presentarse poco después de administrar el tratamiento, por lo cual deberá iniciarse inmediatamente una terapia adecuada con esteroides y anticonvulsivos.

Zentel suspensión contiene ácido benzoico, el cual es un irritante leve para la piel, ojos y membranas mucosas. Puede aumentar el riesgo de ictericia en los bebés recién nacidos.

Embarazo y Lactancia: El albendazol no debe administrarse durante el embarazo ni en mujeres que se piense que están embarazadas.

No se sabe si el albendazol o sus metabolitos se secretan en la leche materna humana. Por lo tanto, Zentel no debe usarse durante la lactancia, a menos que se considere que los beneficios potenciales superan a los riesgos potenciales asociados con el tratamiento.

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

- La modificación de indicaciones.
- La modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.

Nuevas Indicaciones: Zentel es un carbamato de bencimidazol con actividad antihelmíntica y anti-protozoarios, eficaz en el tratamiento

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



contra los siguientes parásitos intestinales y tisulares: gusanos redondos (*Ascaris lumbricoides*), gusanos en forma de alfiler (*Enterobius vermicularis*), gusanos en forma de gancho (*Necator americanus*, *Ancylostoma duodenale*), gusanos en forma de látigo (*Trichuris trichiura*), gusanos filariformes (*Strongyloides stercoralis*), gusanos en forma de cinta (*Taenia spp* e *Hymenolepis nana* solamente en el caso de parasitismo asociado), Clonorchiasis (*Clonorchis sinensis*), Opistorquiasis (*Opisthorchis viverrini*) y larva migrans cutánea; giardiasis (*G. lamblia*, *G. duodenalis*, *G. intestinalis*, *Lamblia intestinalis*) en niños.

Nuevas contraindicaciones: Zentel no debe administrarse durante el embarazo, ni en mujeres que se piense que están embarazadas.

Zentel está contraindicado en pacientes con una historia conocida de hipersensibilidad al fármaco (albendazol o demás constituyentes).

Nuevas precauciones y advertencias: Para evitar la administración de Zentel durante el embarazo temprano, las mujeres en edad de concebir deben iniciar el tratamiento durante la primera semana de la menstruación o después de una prueba negativa de embarazo.

El tratamiento con Zentel podría revelar una neurocisticercosis preexistente, especialmente en áreas con una infección aguda por taenosis. Los pacientes podrían experimentar síntomas neurológicos como convulsiones, incremento en la presión intracraneal y signos focales, como resultado de una reacción inflamatoria ocasionada por la muerte de los parásitos en el cerebro. Los síntomas podrían presentarse poco después de administrar el tratamiento, por lo cual deberá iniciarse inmediatamente una terapia adecuada con esteroides y anticonvulsivos.

Zentel suspensión contiene ácido benzoico, el cual es un irritante leve para la piel, ojos y membranas mucosas. Puede aumentar el riesgo de ictericia en los bebés recién nacidos.

Embarazo y Lactancia: El albendazol no debe administrarse durante el embarazo ni en mujeres que se piense que están embarazadas.

No se sabe si el albendazol o sus metabolitos se secretan en la leche materna humana. Por lo tanto, Zentel no debe usarse durante la lactancia, a menos que se considere que los beneficios potenciales superan a los riesgos potenciales asociados con el tratamiento.

3.3.32. ZENTEL TABLETAS 200 mg.

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





Expediente : 224205
Radicado : 12001049
Fecha : 2012/01/11
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta recubierta con película contiene albendazol 200 mg.

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Estrongiloidiasis, alternativa en infecciones mixtas por áscaris, oxiuros, tricocéfalos, anquilostoma y necator americano. Tratamiento de la ingestación por taenias, giardiasis y neurocisticercosis.

Contraindicaciones: No deberá administrarse durante el embarazo ni a pacientes con posibilidad de embarazo. No administrar a niños menores de un año de edad.

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 indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Nuevas Indicaciones: Zentel es un carbamato de bencimidazol con actividad antihelmíntica y anti-protozoarios, eficaz en el tratamiento contra los siguientes parásitos intestinales y tisulares: gusanos redondos (*Ascaris lumbricoides*), gusanos en forma de alfiler (*Enterobius vermicularis*), gusanos en forma de gancho (*Necator americanus*, *Ancylostoma duodenale*), gusanos en forma de látigo (*Trichuris trichiura*), gusanos filariformes (*Strongyloides stercoralis*), gusanos en forma de cinta (*Taenia spp* e *Hymenolepis nana* solamente en el caso de parasitismo asociado), Clonorquiasis (*Chlonorchis sinensis*), Opistorquiasis (*Opisthorchis viverrini*) y larva migrans cutánea; giardiasis (*G. lamblia*, *G. duodenalis*, *G. intestinalis*, *Lamblia intestinalis*) en niños.

Nuevas contraindicaciones:

Zentel no debe administrarse durante el embarazo, ni en mujeres que se piense que están embarazadas.

Zentel está contraindicado en pacientes con una historia conocida de hipersensibilidad al fármaco (albendazol o demás constituyentes).

Nuevas precauciones y advertencias: Para evitar la administración de Zentel durante el embarazo temprano, las mujeres en edad de concebir deben iniciar el tratamiento durante la primera semana de la menstruación o después de una prueba negativa de embarazo.

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



El tratamiento con Zentel podría revelar una neurocisticercosis preexistente, especialmente en áreas con una infección aguda por taenosis. Los pacientes podrían experimentar síntomas neurológicos como convulsiones, incremento en la presión intracraneal y signos focales, como resultado de una reacción inflamatoria ocasionada por la muerte de los parásitos en el cerebro. Los síntomas podrían presentarse poco después de administrar el tratamiento, por lo cual deberá iniciarse inmediatamente una terapia adecuada con esteroides y anticonvulsivos.

Zentel suspensión contiene ácido benzoico, el cual es un irritante leve para la piel, ojos y membranas mucosas. Puede aumentar el riesgo de ictericia en los bebés recién nacidos.

Embarazo y Lactancia: El albendazol no debe administrarse durante el embarazo ni en mujeres que se piense que están embarazadas.

No se sabe si el albendazol o sus metabolitos se secretan en la leche materna humana. Por lo tanto, Zentel no debe usarse durante la lactancia, a menos que se considere que los beneficios potenciales superan a los riesgos potenciales asociados con el tratamiento.

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

- La modificación de indicaciones.
- La modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Nuevas Indicaciones: Zentel es un carbamato de bencimidazol con actividad antihelmíntica y anti-protozoarios, eficaz en el tratamiento contra los siguientes parásitos intestinales y tisulares: gusanos redondos (*Ascaris lumbricoides*), gusanos en forma de alfiler (*Enterobius vermicularis*), gusanos en forma de gancho (*Necator americanus*, *Ancylostoma duodenale*), gusanos en forma de látigo (*Trichuris trichiura*), gusanos filariformes (*Strongyloides stercoralis*), gusanos en forma de cinta (*Taenia spp* e *Hymenolepis nana* solamente en el caso de parasitismo asociado), Clonorchiasis (*Clonorchis sinensis*), Opistorquiasis (*Opisthorchis viverrini*) y larva migrans cutánea; giardiasis (*G. lamblia*, *G. duodenalis*, *G. intestinalis*, *Lamblia intestinalis*) en niños.

Nuevas contraindicaciones:

Zentel no debe administrarse durante el embarazo, ni en mujeres que se piense que están embarazadas.

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



Zentel está contraindicado en pacientes con una historia conocida de hipersensibilidad al fármaco (albendazol o demás constituyentes).

Nuevas precauciones y advertencias: Para evitar la administración de Zentel durante el embarazo temprano, las mujeres en edad de concebir deben iniciar el tratamiento durante la primera semana de la menstruación o después de una prueba negativa de embarazo.

El tratamiento con Zentel podría revelar una neurocisticercosis preexistente, especialmente en áreas con una infección aguda por taenosis. Los pacientes podrían experimentar síntomas neurológicos como convulsiones, incremento en la presión intracraneal y signos focales, como resultado de una reacción inflamatoria ocasionada por la muerte de los parásitos en el cerebro. Los síntomas podrían presentarse poco después de administrar el tratamiento, por lo cual deberá iniciarse inmediatamente una terapia adecuada con esteroides y anticonvulsivos.

Zentel suspensión contiene ácido benzoico, el cual es un irritante leve para la piel, ojos y membranas mucosas. Puede aumentar el riesgo de ictericia en los bebés recién nacidos.

Embarazo y Lactancia: El albendazol no debe administrarse durante el embarazo ni en mujeres que se piense que están embarazadas.

No se sabe si el albendazol o sus metabolitos se secretan en la leche materna humana. Por lo tanto, Zentel no debe usarse durante la lactancia, a menos que se considere que los beneficios potenciales superan a los riesgos potenciales asociados con el tratamiento.

3.3.33. ZENTEL SUSPENSIÓN 4 %

Expediente : 224201
Radicado : 12001045
Fecha : 2012/01/11
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada 100 mL contienen albendazol 4 g.

Forma farmacéutica: Suspensión

Indicaciones: Strongiloidiasis, alternativa en infecciones mixtas por áscaris, oxiuros, tricéfalos, anquilostoma y necator americano, tratamiento de la infestación por tenias, giardiasis y neurocisticercosis.

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



Contraindicaciones: El albendazol no deberá suministrarse durante el embarazo, ni pacientes con posibilidad de embarazo. No administrar a niños menores de 1 año de edad.

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 indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.

Nuevas Indicaciones: Zentel es un carbamato de bencimidazol con actividad antihelmíntica y anti-protozoarios, eficaz en el tratamiento contra los siguientes parásitos intestinales y tisulares: gusanos redondos (*Ascaris lumbricoides*), gusanos en forma de alfiler (*Enterobius vermicularis*), gusanos en forma de gancho (*Necator americanus*, *Ancylostoma duodenale*), gusanos en forma de látigo (*Trichuris trichiura*), gusanos filariformes (*Strongyloides stercoralis*), gusanos en forma de cinta (*Taenia spp* e *Hymenolepis nana* solamente en el caso de parasitismo asociado), Clonorquiasis (*Chlonorchis sinensis*), Opistorquiasis (*Opisthorchis viverrini*) y larva migrans cutánea; giardiasis (*G. lamblia*, *G. duodenalis*, *G. intestinalis*, *Lamblia intestinalis*) en niños.

Nuevas Contraindicaciones:

Zentel no debe administrarse durante el embarazo, ni en mujeres que se piense que están embarazadas.

Zentel está contraindicado en pacientes con una historia conocida de hipersensibilidad al fármaco (albendazol o demás constituyentes).

Nuevas precauciones y advertencias: Para evitar la administración de Zentel durante el embarazo temprano, las mujeres en edad de concebir deben iniciar el tratamiento durante la primera semana de la menstruación o después de una prueba negativa de embarazo.

El tratamiento con Zentel podría revelar una neurocisticercosis preexistente, especialmente en áreas con una infección aguda por taenosis. Los pacientes podrían experimentar síntomas neurológicos como convulsiones, incremento en la presión intracraneal y signos focales, como resultado de una reacción inflamatoria ocasionada por la muerte de los parásitos en el cerebro. Los síntomas podrían presentarse poco después de administrar el tratamiento, por lo cual deberá iniciarse inmediatamente una terapia adecuada con esteroides y anticonvulsivos.

Zentel suspensión contiene ácido benzoico, el cual es un irritante leve para la piel, ojos y membranas mucosas. Puede aumentar el riesgo de ictericia en los bebés recién nacidos.

Embarazo y Lactancia: El albendazol no debe administrarse durante el embarazo ni en mujeres que se piense que están embarazadas.

No se sabe si el albendazol o sus metabolitos se secretan en la leche materna humana. Por lo tanto, Zentel no debe usarse durante la lactancia, a menos que se considere que los beneficios potenciales superan a los riesgos potenciales asociados con el tratamiento.

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

- La modificación de indicaciones.
- La modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.

Nuevas Indicaciones: Zentel es un carbamato de bencimidazol con actividad antihelmíntica y anti-protozoarios, eficaz en el tratamiento contra los siguientes parásitos intestinales y tisulares: gusanos redondos (*Ascaris lumbricoides*), gusanos en forma de alfiler (*Enterobius vermicularis*), gusanos en forma de gancho (*Necator americanus*, *Ancylostoma duodenale*), gusanos en forma de látigo (*Trichuris trichiura*), gusanos filariformes (*Strongyloides stercoralis*), gusanos en forma de cinta (*Taenia spp* e *Hymenolepis nana* solamente en el caso de parasitismo asociado), Clonorchiasis (*Chlonorchis sinensis*), Opistorquiasis (*Opisthorchis viverrini*) y larva migrans cutánea; giardiasis (*G. lamblia*, *G. duodenalis*, *G. intestinalis*, *Lamblia intestinalis*) en niños.

Nuevas Contraindicaciones:

Zentel no debe administrarse durante el embarazo, ni en mujeres que se piense que están embarazadas.

Zentel está contraindicado en pacientes con una historia conocida de hipersensibilidad al fármaco (albendazol o demás constituyentes).

Nuevas precauciones y advertencias: Para evitar la administración de Zentel durante el embarazo temprano, las mujeres en edad de concebir deben iniciar el tratamiento durante la primera semana de la menstruación o después de una prueba negativa de embarazo.

El tratamiento con Zentel podría revelar una neurocisticercosis preexistente, especialmente en áreas con una infección aguda por taenosis. Los pacientes podrían experimentar síntomas neurológicos como convulsiones, incremento en la presión intracraneal y signos focales, como resultado de una reacción inflamatoria ocasionada por la muerte de los parásitos en el cerebro. Los síntomas podrían presentarse poco después de administrar el tratamiento, por lo cual deberá iniciarse inmediatamente una terapia adecuada con esteroides y anticonvulsivos.

Zentel suspensión contiene ácido benzoico, el cual es un irritante leve para la piel, ojos y membranas mucosas. Puede aumentar el riesgo de ictericia en los bebés recién nacidos.

Embarazo y Lactancia: El albendazol no debe administrarse durante el embarazo ni en mujeres que se piense que están embarazadas.

No se sabe si el albendazol o sus metabolitos se secretan en la leche materna humana. Por lo tanto, Zentel no debe usarse durante la lactancia, a menos que se considere que los beneficios potenciales superan a los riesgos potenciales asociados con el tratamiento.

3.3.34. ZINNAT TABLETAS 500 mg

Expediente : 20006926
Radicado : 12001037
Fecha : 2012/01/11
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A..

Composición: Cada tableta contiene axetil cefuroxima (601.44 mg) equivalente a cefuroxima 500 mg.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Infecciones causadas por gérmenes sensibles a axetil cefuroxima.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las cefalosporinas, penicilina y a cualquier componente de la fórmula.

Advertencias: Producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción médica. No utilizar en niños menores de 3 meses. Su uso prolongado e indiscriminado puede ocasionar la aparición de gérmenes resistentes. Este producto puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad cruzada en personas sensibles a la

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

penicilina. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche se existencia, ni durante la lactancia a menos que el médico lo indique.

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 indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Información para prescribir versión GDS22/IP103 (4-feb-2007).

Nuevas Indicaciones: Zinnat es un profármaco oral del antibiótico bactericida cefuroxima perteneciente a la clase de las cefalosporinas, el cual es resistente a la mayoría de las β -lactamasas y es activo contra una amplia gama de microorganismos gramnegativos y grampositivos.

Se indica en el tratamiento de infecciones ocasionadas por bacterias sensibles.

Entre las indicaciones se incluyen:

- Infecciones de las vías respiratorias superiores, por ejemplo: infecciones del oído, nariz y garganta, como otitis media, sinusitis, amigdalitis y faringitis
- Infecciones de las vías respiratorias inferiores, por ejemplo: neumonía, bronquitis aguda y exacerbaciones agudas de bronquitis crónica
- Infecciones de las vías genitourinarias, por ejemplo: pielonefritis, cistitis y uretritis
- Infecciones de la piel y de las partes blandas, por ejemplo: furunculosis, pioderma e impétigo
- Gonorrea, uretritis gonocócica aguda sin complicaciones y cervicitis
- Tratamiento de la enfermedad de Lyme en etapa temprana y prevención subsiguiente de la etapa tardía de la enfermedad de Lyme en adultos y niños mayores de 12 años de edad.

La cefuroxima también se encuentra disponible como sal sódica (Zinacef) para administración parenteral. Esto permite utilizar una terapia secuencial con el mismo antibiótico en aquellas situaciones donde se indique clínicamente un cambio de terapia parenteral a terapia oral.

En situaciones adecuadas, Zinnat es eficaz cuando se emplea después de una terapia parenteral inicial con Zinacef (cefuroxima sódica), en el tratamiento de la neumonía y las exacerbaciones agudas de bronquitis crónica.

Nuevas contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad conocida a los antibióticos de la clase de las cefalosporinas.

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



Nuevas precauciones y advertencias: Se indica un cuidado especial en aquellos pacientes que hayan experimentado alguna reacción alérgica a las penicilinas o a otros agentes betalactámicos.

Como ocurre con otros antibióticos, el uso de Zinnat podría ocasionar la proliferación de *Candida*. El uso prolongado puede resultar en proliferación de organismos no sensibles (p.ej. *enterococci* y *Clostridium difficile*), lo cual podría demandar la interrupción del tratamiento.

Al utilizar antibióticos de amplio espectro, han surgido comunicaciones de colitis pseudomembranosa, por lo cual es importante considerar su diagnóstico en aquellos pacientes que desarrollen diarrea grave durante o después del uso de antibióticos.

Después de proporcionar un tratamiento de la enfermedad de Lyme con Zinnat, se ha observado la reacción Jarisch-Herxheimer. Se produce directamente de la actividad bactericida de Zinnat sobre el microorganismo que ocasiona la enfermedad de Lyme, la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*. Se debe tranquilizar a los pacientes haciéndoles saber que esta reacción representa una consecuencia común y de resolución espontánea del tratamiento antibiótico de la enfermedad de Lyme.

Con un régimen terapéutico secuencial, se determina el momento adecuado para realizar el cambio a una terapia oral de acuerdo a la severidad de la infección, al estado clínico del paciente y a la sensibilidad de los microorganismos patógenos implicados. Si no se observa alguna mejoría clínica en el transcurso de 72 horas, entonces se debe seguir administrando el ciclo parenteral del tratamiento.

Favor de consultar la información para prescribir pertinente para la cefuroxima sódica antes de iniciar la terapia secuencial.

- Embarazo y lactancia:

No existen indicios experimentales de efectos embriopáticos o teratogénicos atribuibles a Zinnat pero, al igual que todos los fármacos, debe administrarse con precaución durante los primeros meses de embarazo. La cefuroxima se excreta en la leche materna, por lo cual se debe tener precaución al administrar Zinnat a madres lactantes.

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

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



- La modificación de indicaciones.
- La modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- La Información para prescribir versión GDS22/IP103 (4-feb-2007).

Nuevas Indicaciones: Zinnat es un profármaco oral del antibiótico bactericida cefuroxima perteneciente a la clase de las cefalosporinas, el cual es resistente a la mayoría de las β -lactamasas y es activo contra una amplia gama de microorganismos gramnegativos y grampositivos.

Se indica en el tratamiento de infecciones ocasionadas por bacterias sensibles.

Entre las indicaciones se incluyen:

- Infecciones de las vías respiratorias superiores, por ejemplo: infecciones del oído, nariz y garganta, como otitis media, sinusitis, amigdalitis y faringitis
- Infecciones de las vías respiratorias inferiores, por ejemplo: neumonía, bronquitis aguda y exacerbaciones agudas de bronquitis crónica
- Infecciones de las vías genitourinarias, por ejemplo: pielonefritis, cistitis y uretritis
- Infecciones de la piel y de las partes blandas, por ejemplo: furunculosis, pioderma e impétigo
- Gonorrea, uretritis gonocócica aguda sin complicaciones y cervicitis
- Tratamiento de la enfermedad de Lyme en etapa temprana y prevención subsiguiente de la etapa tardía de la enfermedad de Lyme en adultos y niños mayores de 12 años de edad.

La cefuroxima también se encuentra disponible como sal sódica (Zinacef) para administración parenteral. Esto permite utilizar una terapia secuencial con el mismo antibiótico en aquellas situaciones donde se indique clínicamente un cambio de terapia parenteral a terapia oral.

En situaciones adecuadas, Zinnat es eficaz cuando se emplea después de una terapia parenteral inicial con Zinacef (cefuroxima sódica), en el tratamiento de la neumonía y las exacerbaciones agudas de bronquitis crónica.

Nuevas contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad conocida a los antibióticos de la clase de las cefalosporinas.

Nuevas precauciones y advertencias: Se indica un cuidado especial en aquellos pacientes que hayan experimentado alguna reacción alérgica a las penicilinas o a otros agentes betalactámicos.

Como ocurre con otros antibióticos, el uso de Zinnat podría ocasionar la proliferación de *Candida*. El uso prolongado puede resultar en proliferación de organismos no sensibles (p.ej. *enterococci* y *Clostridium difficile*), lo cual podría demandar la interrupción del tratamiento.

Al utilizar antibióticos de amplio espectro, han surgido comunicaciones de colitis pseudomembranosa, por lo cual es importante considerar su diagnóstico en aquellos pacientes que desarrollen diarrea grave durante o después del uso de antibióticos.

Después de proporcionar un tratamiento de la enfermedad de Lyme con Zinnat, se ha observado la reacción Jarisch-Herxheimer. Se produce directamente de la actividad bactericida de Zinnat sobre el microorganismo que ocasiona la enfermedad de Lyme, la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*. Se debe tranquilizar a los pacientes haciéndoles saber que esta reacción representa una consecuencia común y de resolución espontánea del tratamiento antibiótico de la enfermedad de Lyme.

Con un régimen terapéutico secuencial, se determina el momento adecuado para realizar el cambio a una terapia oral de acuerdo a la severidad de la infección, al estado clínico del paciente y a la sensibilidad de los microorganismos patógenos implicados. Si no se observa alguna mejoría clínica en el transcurso de 72 horas, entonces se debe seguir administrando el ciclo parenteral del tratamiento.

Favor de consultar la información para prescribir pertinente para la cefuroxima sódica antes de iniciar la terapia secuencial.

- Embarazo y lactancia:

No existen indicios experimentales de efectos embriopáticos o teratogénicos atribuibles a Zinnat pero, al igual que todos los fármacos, debe administrarse con precaución durante los primeros meses de embarazo. La cefuroxima se excreta en la leche materna, por lo cual se debe tener precaución al administrar Zinnat a madres lactantes.

3.3.35. ZINNAT SUSPENSIÓN 250 mg / 5 mL.

Expediente : 218560

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





Radicado : 12001047
Fecha : 2012/01/11
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada 100 mL de suspensión reconstituida contiene axetilo de cefuroxima equivalente a 5 g de cefuroxima.

Forma farmacéutica: Gránulos

Indicaciones: Infecciones causadas por gérmenes sensibles a la cefuroxima.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las cefalosporinas, embarazo. Puede producir reacciones de hipersensibilidad cruzada con las penicilinas.

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

- Modificación de Indicaciones.
- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.
- Información para prescribir versión GDS22/IPI03 (4-feb-2007).

Nuevas Indicaciones: Zinnat es un profármaco oral del antibiótico bactericida cefuroxima perteneciente a la clase de las cefalosporinas, el cual es resistente a la mayoría de las β -lactamasas y es activo contra una amplia gama de microorganismos gramnegativos y grampositivos.

Se indica en el tratamiento de infecciones ocasionadas por bacterias sensibles.

Entre las indicaciones se incluyen:

- Infecciones de las vías respiratorias superiores, por ejemplo: infecciones del oído, nariz y garganta, como otitis media, sinusitis, amigdalitis y faringitis
- Infecciones de las vías respiratorias inferiores, por ejemplo: neumonía, bronquitis aguda y exacerbaciones agudas de bronquitis crónica
- Infecciones de las vías genitourinarias, por ejemplo: pielonefritis, cistitis y uretritis
- Infecciones de la piel y de las partes blandas, por ejemplo: furunculosis, pioderma e impétigo
- Gonorrea, uretritis gonocócica aguda sin complicaciones y cervicitis
- Tratamiento de la enfermedad de Lyme en etapa temprana y prevención subsiguiente de la etapa tardía de la enfermedad de Lyme en adultos y niños mayores de 12 años de edad.

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



Nuevas contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad conocida a los antibióticos de la clase de las cefalosporinas.

Nuevas precauciones y advertencias: Se indica un cuidado especial en aquellos pacientes que hayan experimentado alguna reacción alérgica a las penicilinas o a otros agentes betalactámicos.

Como ocurre con otros antibióticos, el uso de Zinnat podría ocasionar la proliferación de *Candida*. El uso prolongado puede resultar en proliferación de organismos no sensibles (p.ej. *enterococci* y *Clostridium difficile*), lo cual podría demandar la interrupción del tratamiento.

Al utilizar antibióticos de amplio espectro, han surgido comunicaciones de colitis pseudomembranosa, por lo cual es importante considerar su diagnóstico en aquellos pacientes que desarrollen diarrea grave durante o después del uso de antibióticos.

Después de proporcionar un tratamiento de la enfermedad de Lyme con Zinnat, se ha observado la reacción Jarisch-Herxheimer. Se produce directamente de la actividad bactericida de Zinnat sobre el microorganismo que ocasiona la enfermedad de Lyme, la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*. Se debe tranquilizar a los pacientes haciéndoles saber que esta reacción representa una consecuencia común y de resolución espontánea del tratamiento antibiótico de la enfermedad de Lyme.

La formulación Zinnat en suspensión contiene aspartame, la cual es una fuente de fenilalanina, por lo que debe utilizarse con precaución en aquellos pacientes con fenilcetonuria.

- Embarazo y Lactancia:

No existen indicios experimentales de efectos embriopáticos o teratogénicos atribuibles a Zinnat pero, al igual que todos los fármacos, debe administrarse con precaución durante los primeros meses de embarazo. La formulación Zinnat se excreta en la leche materna, por lo cual se debe tener precaución al administrar Zinnat a madres lactantes.

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

- La modificación de Indicaciones.
- La modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.
- La Información para prescribir versión GDS22/IP103 (4-feb-2007).

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



Nuevas Indicaciones: Zinnat es un profármaco oral del antibiótico bactericida cefuroxima perteneciente a la clase de las cefalosporinas, el cual es resistente a la mayoría de las β -lactamasas y es activo contra una amplia gama de microorganismos gramnegativos y grampositivos.

Se indica en el tratamiento de infecciones ocasionadas por bacterias sensibles.

Entre las indicaciones se incluyen:

- Infecciones de las vías respiratorias superiores, por ejemplo: infecciones del oído, nariz y garganta, como otitis media, sinusitis, amigdalitis y faringitis
- Infecciones de las vías respiratorias inferiores, por ejemplo: neumonía, bronquitis aguda y exacerbaciones agudas de bronquitis crónica
- Infecciones de las vías genitourinarias, por ejemplo: pielonefritis, cistitis y uretritis
- Infecciones de la piel y de las partes blandas, por ejemplo: furunculosis, pioderma e impétigo
- Gonorrea, uretritis gonocócica aguda sin complicaciones y cervicitis
- Tratamiento de la enfermedad de Lyme en etapa temprana y prevención subsiguiente de la etapa tardía de la enfermedad de Lyme en adultos y niños mayores de 12 años de edad.

Nuevas contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad conocida a los antibióticos de la clase de las cefalosporinas.

Nuevas precauciones y advertencias: Se indica un cuidado especial en aquellos pacientes que hayan experimentado alguna reacción alérgica a las penicilinas o a otros agentes betalactámicos.

Como ocurre con otros antibióticos, el uso de Zinnat podría ocasionar la proliferación de *Candida*. El uso prolongado puede resultar en proliferación de organismos no sensibles (p.ej. *enterococci* y *Clostridium difficile*), lo cual podría demandar la interrupción del tratamiento.

Al utilizar antibióticos de amplio espectro, han surgido comunicaciones de colitis pseudomembranosa, por lo cual es importante considerar su diagnóstico en aquellos pacientes que desarrollen diarrea grave durante o después del uso de antibióticos.

Después de proporcionar un tratamiento de la enfermedad de Lyme con Zinnat, se ha observado la reacción Jarisch-Herxheimer. Se produce

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



directamente de la actividad bactericida de Zinnat sobre el microorganismo que ocasiona la enfermedad de Lyme, la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*. Se debe tranquilizar a los pacientes haciéndoles saber que esta reacción representa una consecuencia común y de resolución espontánea del tratamiento antibiótico de la enfermedad de Lyme.

La formulación Zinnat en suspensión contiene aspartame, la cual es una fuente de fenilalanina, por lo que debe utilizarse con precaución en aquellos pacientes con fenilcetonuria.

- Embarazo y Lactancia:

No existen indicios experimentales de efectos embriopáticos o teratogénicos atribuibles a Zinnat pero, al igual que todos los fármacos, debe administrarse con precaución durante los primeros meses de embarazo. La formulación Zinnat se excreta en la leche materna, por lo cual se debe tener precaución al administrar Zinnat a madres lactantes.

3.3.36. IMUKIN SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 211873
Radicado : 12005755
Fecha : 2012/01/27
Interesado : Boehringer Ingelheim International S.A

Composición: Cada vial de 0,5 mL contiene 0,1 mg de Interferón humano recombinante Gamma-1-B (equivalente a 2000000 U.I)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de granulomatosis crónica (G-C)

Contraindicaciones: Pacientes que padecen o desarrollan una hipersensibilidad a interferones relacionados estrechamente o a cualquier componente del producto. Debe administrarse con precaución a pacientes con síntomas de isquemias, ICC, o arritmias, al igual que con antecedentes o trastornos convulsivos y/o alteraciones funcionales del SNC.

En enfermedades hepáticas y renales severas existe el riesgo de acumulación. Debe evitarse usar concomitantemente con preparados de proteínas séricas heterólogas o inmunológicas (ej, vacunas) ya que puede potenciar respuesta inmunitaria.

Debe evitarse conducir vehículos o manejar máquinas, además de las pruebas requeridas para la vigilancia de los pacientes con GC previo al inicio de Imukin se recomienda practicar CH, VSG, recuentos plaquetarios, química sanguínea, pruebas funcionales hepáticas y renales. P de O

Es pertinente practicar determinación de ACS contra Imukin mediante métodos de radio inmunoprecipitación, embarazo, niños. Niños menores de seis años.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora estudiar y aprobar la versión CCDS 0145-08 del 31 de agosto de 2011 para la información para prescribir del producto de la referencia.

Del mismo modo, Boehringer Ingelheim International S.A solicita conceptuar sobre la actualización de la indicación en el registro sanitario de Imukin solución inyectable de la siguiente manera:

Indicación actualmente aprobada en el registro sanitario:

- "Coadyuvante en el tratamiento de Granulomatosis crónica (G-C)"

Indicación solicitada:

- "Imukin está indicado para reducir la frecuencia y severidad de infecciones graves, en pacientes con Enfermedad Granulomatosa Crónica (EGC) y pacientes con osteopetrosis maligna severa"

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar únicamente la indicación relacionada a continuación:

"Imukin está indicado para reducir la frecuencia y severidad de infecciones graves, en pacientes con Enfermedad Granulomatosa Crónica (EGC) y para retardar la progresión de la enfermedad en pacientes con osteopetrosis maligna severa"

Dado lo anterior, el interesado debe ajustar la Información para prescribir y reenviarla para su evaluación

**3.3.37. XANAX 0.25 mg TABLETAS
XANAX 0.5 mg TABLETAS
XANAX 1 mg TABLETAS**

Expediente : 13874 / 19928029 / 41269

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





Radicado : 12011929
Fecha : 2012/02/15
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición:

Cada tableta contiene 0,25 mg de alprazolam

Cada tableta contiene 0,5 mg de alprazolam

Cada tableta contiene 1,0 mg de alprazolam

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Ansiolítico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las benzodiazepinas. Embarazo, lactancia, miastenia grave y glaucoma, insuficiencia renal o hepática, puede producir somnolencia por lo tanto se debe evitar manejar vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante. Droga de control especial, en las etiquetas y/o empaques debe aparecer una franja violeta en sentido vertical con la leyenda: "medicamento de control especial". Úsese bajo estricta vigilancia médica. Medicamento susceptible de causar dependencia.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia con el fin de dar respuesta a concepto de Acta No. 48 de 2011, numeral 3.3.5.

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones.
- Información para prescribir basada en CDS Versión 5.0 de 26 de Mayo de 2011

Nuevas Indicaciones: Ansiedad y Trastornos de pánico.

Nuevas Contraindicaciones y Advertencias:

Hipersensibilidad a las benzodiazepinas.

Embarazo y lactancia.

Miastenia grave y glaucoma.

Insuficiencia renal o hepática.

Puede producir somnolencia por lo tanto se debe evitar manejar vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante.

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

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



recomienda aceptar la modificación de indicaciones, para las tres concentraciones

Nuevas indicaciones unificadas:

Alprazolam está indicado para el tratamiento de:

- Ansiedad
- Trastornos de pánico

Así mismo se informa al interesado que debe incluir, para las tres concentraciones, en precauciones y advertencias: “Droga de control especial, en las etiquetas y/o empaques debe aparecer una franja violeta en sentido vertical con la leyenda: "medicamento de control especial". Úsese bajo estricta vigilancia médica. Medicamento susceptible de causar dependencia.”

Debe ajustar el inserto y la información para prescribir a este concepto y reenviar la documentación para su evaluación.

3.3.38. VYTORIN® 10/10 mg
VYTORIN® 10/20 mg
VYTORIN® 10/40 mg
VYTORIN® 10/80 mg

Expediente : 19951296 / 19951298 / 19951299 / 19951301
Radicado : 12014362
Fecha : 2012/02/23
Interesado : MSD

Composición:

Cada tableta contiene ezetimiba 10 mg y simvastatina 10 mg
Cada tableta contiene ezetimiba 20 mg y simvastatina 20 mg
Cada tableta contiene ezetimiba 10 mg y simvastatina 40 mg
Cada tableta contiene ezetimiba 10 mg y simvastatina 80 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Alternativo en aquellos casos de pacientes no controlados apropiadamente con una estatina o ezetimiba administradas solas. Pacientes controlados con simvastatina y ezetimiba a la concentración disponibles en Vytorin



Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto. Enfermedad hepática activa o aumento persistente inexplicable de las transaminasas séricas. Embarazo y lactancia

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora los siguientes documentos relacionados con el producto de la referencia:

- Respuesta al concepto emitido en Acta N° 44 de 2011, numeral 3.6.1
- Apelación al concepto emitido en Acta N° 48 de 2011, numeral 3.3.3
- Información para prescribir versión 012012
- Inserto versión 012012

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe especificar claramente, en el inserto y en la Información para prescribir, que la dosis máxima de simvastatina sola o combinada es de 40 mg., en cualquier circunstancia. Sin embargo, los pacientes que estén recibiendo en la actualidad 80 mg de simvastatina pueden continuar el tratamiento siempre y cuando estén controlados y no hayan manifestado efectos adversos relacionados con la miopatía

Adicionalmente recomienda no aceptar la nueva indicación Prevención de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con Enfermedad Renal Crónica, por cuanto no hay evidencia de que se incremente el beneficio con el uso de la combinación versus simvastatina sola

Así mismo el interesado debe ajustar la Información para prescribir y el inserto a este concepto y reenviarlos para su evaluación

3.3.39. ACETAMINOFÉN 500 mg / FENILEFRINA CLORHIDRATO 10 mg / LORATADINA 5 mg.

Radicado : 12010087
Fecha : 2012/02/09
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano LAFRANCOL S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 500 mg de acetaminofén + 10 mg de fenilefrina clorhidrato y 5 mg de loratadina.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Tratamiento sintomático del resfriado común.

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





Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, hipertensión arterial, hipertiroidismo, afecciones cardíacas severas; no administrar durante el embarazo y lactancia. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática y renal. Trastornos cardiovasculares. Está contraindicado en menores de 12 años.

Precauciones y Advertencias:

No consumir bebidas alcohólicas cuando se esté tomando este producto. Para uso prolongado consulte con su médico. Si persisten los síntomas o en casos de sobredosis consulte con su médico. No tomar este medicamento si ha tomado en las últimas semanas inhibidores de la mono amino oxidasa (IMAO) o digitálicos.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos y niños mayores de 12 años.

Tomar 1 tableta cada 12 horas.

Condición de Venta: Sin fórmula médica.

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

- Indicaciones.
- Contraindicaciones.
- Condición de Venta “Sin fórmula médica”.

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

- Las indicaciones.
- Las contraindicaciones.
- La condición de Venta “Sin fórmula médica”.

Indicaciones: Tratamiento sintomático del resfriado común.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, hipertensión arterial, hipertiroidismo, afecciones cardíacas severas; no administrar durante el embarazo y lactancia. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática y renal. Trastornos cardiovasculares. Está contraindicado en menores de 12 años.

Precauciones y Advertencias:

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





No consumir bebidas alcohólicas cuando se esté tomando este producto. Para uso prolongado consulte con su médico. Si persisten los síntomas o en casos de sobredosis consulte con su médico. No tomar este medicamento si ha tomado en las últimas semanas inhibidores de la mono amino oxidasa (IMAO) o digitálicos.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos y niños mayores de 12 años.

Tomar 1 tableta cada 12 horas.

Condición de Venta: Sin fórmula médica.

**3.3.40. SINGULAIR TABLETAS MASTICABLES DE 10 mg
SINGULAIR TABLETAS MASTICABLES DE 5 mg
SINGULAIR TABLETAS MASTICABLES DE 4 mg
SINGULAIR GRANULADO ORAL DE 4 mg**

Expediente : 224286 / 224394 / 19908161 / 19942168 /

Radicado : 12010849

Fecha : 2012/02/13

Interesado : Frosst Laboratories INC.

Composición:

Cada tableta contiene montelukast de 10 mg.

Cada tableta contiene montelukast de 5 mg

Cada tableta contiene montelukast de 4 mg

Cada sobre contiene montelukast de 4 mg

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas 10 mg, tabletas masticables de 5 mg y 4 mg, granulado oral de 4 mg

Indicaciones: 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 a la aspirina 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.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.

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



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.

- Respuesta al concepto de Acta No. 40 de 2011 numeral 3.7.13
- Modificación de Indicaciones.
- Inserto Versión 09-2011.
- Información para prescribir Versión 09-2011.

Nuevas Indicaciones:

Singulair está indicado en pacientes adultos y 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 broncoconstricción inducida por ejercicio.

Singulair está indicado, para el alivio de los síntomas diurnos y nocturnos de la rinitis alérgica (rinitis alérgica estacional en adultos y pacientes pediátricos de 2 años de edad y mayores, y rinitis alérgica perenne en adultos y pacientes pediátricos de 6 meses de edad y mayores).

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

- La respuesta al concepto de Acta No. 40 de 2011 numeral 3.7.13
- La modificación de Indicaciones.
- El Inserto Versión 09-2011.
- La Información para prescribir Versión 09-2011.

Nuevas Indicaciones:

Singulair está indicado en pacientes adultos y 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 broncoconstricción inducida por ejercicio.

Singulair está indicado, para el alivio de los síntomas diurnos y nocturnos de la rinitis alérgica (rinitis alérgica estacional en adultos y pacientes pediátricos de 2 años de edad y mayores, y rinitis alérgica perenne en adultos y pacientes pediátricos de 6 meses de edad y mayores).

3.3.41. NICOLIP

Expediente : 19991827
Radicado : 12010599
Fecha : 2012/02/10
Interesado : Procaps S.A.

Composición: Cada cápsula blanda contiene 200 mg de ibuprofeno + 10 mg de fenilefrina clorhidrato + 1 mg de clorfeniramina maleato.

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones: Medicación sintomática del resfriado común. Adultos y niños mayores de 12 años: tomar 2 cápsulas cada 6 a 8 horas diarias mientras permanezcan los síntomas. Sin exceder de 6 cápsulas en 24 horas.

Contraindicaciones: Reacción alérgica o hipersensibilidad al ibuprofeno, salicilatos u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), a la clorfeniramina o a cualquiera de los componentes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales, y edema angioneurótico. No use si tiene historia actual o previa de úlcera o sangrado gastrointestinal. No use durante los tres meses últimos de embarazo. Disfunción hepática severa. Tercer trimestre de embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina <30 ml/min). Insuficiencia hepática moderada. No use en menores de 12 años de edad. No use este producto si está tomando un antidepresivo que contenga un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO) o después de dos semanas de suspender la medicina IMAO. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis mas bajas. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

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

- Modificación de Indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones

Nuevas Indicaciones: Medicación Sintomática del resfriado común.

Nuevas Contraindicaciones: Reacción Alérgica al Ibuprofeno, Salicilatos u otros antiinflamatorios no esteroides (AINEs) manifestada por broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angineurótico. Alergia a la Clorfeniramina o a cualquiera de los componentes. No administrar en menores de 12 años de edad, si tiene historia actual o previa de úlcera o sangrado gastrointestinal, durante los últimos tres meses del embarazo, si está tomando antidepresivo

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



que contenga un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO) o después de dos semanas de suspender la medicina (IMAO).

Precauciones y advertencias:

Suspenda la administración y consulte a su médico: si nota una reacción alérgica que incluya: enrojecimiento de la piel, prurito a ampollas; si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras. Consulte a su médico antes de administrarlo si usted tiene: una enfermedad del corazón, hipertensión, problemas para respirar o una enfermedad pulmonar crónica (tal como bronquitis crónica, asma o enfisema), glaucoma, diabetes, enfermedad tiroidea, problemas para orinar debido a un agrandamiento de la próstata, una enfermedad renal, si está tomando otro antiinflamatorio no esteroide (AINE), anticoagulantes cumarínicos, si está tomando sedantes o tranquilizantes ya que estos pueden aumentar la somnolencia, si ha tomado recurrentemente medicamentos antihipertensivos o simpaticométicos u otro medicamento o si ha consumido bebidas alcohólicas ya que estas pueden aumentar la somnolencia, si está embarazada o lactando, si usted está consumiendo Ácido Acetilsalicílico para la prevención a un infarto al miocardio (Cardioprotector) o un accidente cerebro vascular (ACV), debido a que el Ibuprofeno puede disminuir el beneficio del Ácido Acetilsalicílico. La administración concomitante con Ácido Acetil-Salicílico aumenta el riesgo de ulcera gastro-intestinal y las complicaciones relacionadas. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con la administración de dosis bajas por períodos cortos de tiempo. Administración con precaución en mayores de 60 años, pacientes con insuficiencia hepática moderada, cirrosis hepática, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 mL /min). No sobrepase la dosis recomendada, manténgase fuera del alcance de los niños consulte al médico si la fiebre persiste por más de 3 días. No administre por más de 7 días a menos que esté ordenado por su médico. Puede producir somnolencia. Sea cuidadoso si maneja vehículos a motor u opera maquinaria. En caso de sobredosis accidental busque asistencia profesional o contacte a un centro de control de intoxicación de inmediato.

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

- La modificación de Indicaciones.
- La modificación de contraindicaciones

Nuevas Indicaciones: Medicación sintomática del resfriado común.

Nuevas Contraindicaciones: Reacción alérgica al Ibuprofeno, Salicilatos u otros antiinflamatorios no esteroides (AINES) manifestada por broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angineurótico.

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



Alergia a la Clorfeniramina o a cualquiera de los componentes. No administrar en menores de 12 años de edad, si tiene historia actual o previa de úlcera o sangrado gastrointestinal, durante los últimos tres meses del embarazo, si está tomando antidepresivo que contenga un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO) o después de dos semanas de suspender la medicina (IMAO).

Precauciones y advertencias:

Suspenda la administración y consulte a su médico: si nota una reacción alérgica que incluya: enrojecimiento de la piel, prurito a ampollas; si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras. Consulte a su médico antes de administrarlo si usted tiene: una enfermedad del corazón, hipertensión, problemas para respirar o una enfermedad pulmonar crónica (tal como bronquitis crónica, asma o enfisema), glaucoma, diabetes, enfermedad tiroidea, problemas para orinar debido a un agrandamiento de la próstata, una enfermedad renal, si está tomando otro antiinflamatorio no esteroide (AINE), anticoagulantes cumarínicos, si está tomando sedantes o tranquilizantes ya que estos pueden aumentar la somnolencia, si ha tomado recurrentemente medicamentos antihipertensivos o simpaticométicos u otro medicamento o si ha consumido bebidas alcohólicas ya que estas pueden aumentar la somnolencia, si está embarazada o lactando, si usted está consumiendo Ácido Acetilsalicílico para la prevención a un infarto al miocardio (Cardioprotector) o un accidente cerebro vascular (ACV), debido a que el Ibuprofeno puede disminuir el beneficio del Ácido Acetilsalicílico. La administración concomitante con Ácido Acetil-Salicílico aumenta el riesgo de ulcera gastro-intestinal y las complicaciones relacionadas. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con la administración de dosis bajas por períodos cortos de tiempo. Administración con precaución en mayores de 60 años, pacientes con insuficiencia hepática moderada, cirrosis hepática, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 mL /min). No sobrepase la dosis recomendada, manténgase fuera del alcance de los niños consulte al médico si la fiebre persiste por más de 3 días. No administre por más de 7 días a menos que esté ordenado por su médico. Puede producir somnolencia. Sea cuidadoso si maneja vehículos a motor u opera maquinaria. En caso de sobredosis accidental busque asistencia profesional o contacte a un centro de control de intoxicación de inmediato.

3.3.42. GAAP OFTENEO

Expediente : 19949566
Radicado : 12010578
Fecha : 2012/02/10

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





Interesado : Laboratorios Sophia S.A. de C.V.

Composición: Cada mL contiene 0,05 mg de latanoprost.

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

Indicaciones: Reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes del producto. Puede cambiar gradualmente el color del ojo incrementando la cantidad de pigmento café en el ojo. Antes de comenzar el tratamiento en los pacientes debe advertirse de la posibilidad de un cambio en el color de los ojos. Un tratamiento unilateral puede resultar en una heterocromía permanente. El medicamento no es efectivo o lo es levemente en ataques agudos de glaucoma de ángulo abierto.

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 Indicaciones.
- Modificación de Contraindicaciones.

Nuevas Indicaciones: Gaap Ofteno® está indicado para el control de la presión intraocular en aquellos pacientes que presentan glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) o hipertensión ocular (HTO)

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

Precauciones y Advertencias: El latanoprost debe usarse con precaución en: Pacientes con antecedentes de inflamación intraocular y deberá ser evitado en pacientes con inflamación intraocular activa. Pacientes con afaquia o pseudofaquia. Pacientes con factores de riesgo de padecer edema macular. Puede cambiar gradualmente el color del ojo incrementando la cantidad de pigmento café. Antes de comenzar el tratamiento debe advertirse la posibilidad de un cambio de color de los ojos. Un tratamiento unilateral puede resultar en una heterocromía permanente.

Para las personas que utilizan lentes de contacto se recomienda quitárselos antes de la aplicación y después de 10 a 15 minutos colocarlos nuevamente. Para evitar contaminación no toque ni ponga en contacto la punta del dispensador con cualquier superficie.

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



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

- La modificación de Indicaciones.
- La modificación de Contraindicaciones.

Nuevas Indicaciones: Gaap Ofteno® está indicado para el control de la presión intraocular en aquellos pacientes que presentan glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) o hipertensión ocular (HTO)

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

Precauciones y Advertencias: El latanoprost debe usarse con precaución en:

Pacientes con antecedentes de inflamación intraocular y deberá ser evitado en pacientes con inflamación intraocular activa. Pacientes con afaquia o pseudofaquia. Pacientes con factores de riesgo de padecer edema macular.

Puede cambiar gradualmente el color del ojo incrementando la cantidad de pigmento café. Antes de comenzar el tratamiento debe advertirse la posibilidad de un cambio de color de los ojos. Un tratamiento unilateral puede resultar en una heterocromía permanente.

Para las personas que utilizan lentes de contacto se recomienda quitárselos antes de la aplicación y después de 10 a 15 minutos colocarlos nuevamente.

Para evitar contaminación no toque ni ponga en contacto la punta del dispensador con cualquier superficie.

3.3.43. POLIORAL (VACUNA POLIOMELÍTICA VIVA, ORAL)

Expediente : 7037
Radicado : 12010782
Fecha : 2012/02/13
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada dosis (2 gotas= 0,1 mL) contiene:

Virus polio tipo 1 atenuado (Cepa L Sc 2 AB) 1,000.000 CCID 50,
Virus polio tipo 2 atenuado (Cepa P712, Ch 2 AB) 100.000 CCID 50,
Virus polio tipo 3 atenuado (Cepa león 12 AB) 600.000 CCID 50.

Forma farmacéutica: Solución oral

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



Indicaciones: Inmunización activa combinada contra la poliomielitis.

Contraindicaciones: Enfermedad febril aguda, tratamiento con corticosteroides o inmunosupresores y/o radioterapia y en sujetos con afecciones proliferativas malignas del tejido linfoproliferativo o en aquellos afectados de alteraciones congénitas o adquiridas del sistema inmunitario (inmunodeficiencia, hipogamaglobulinemia, agamaglobulinemia).

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Acta No. 55 de 2011 numeral 3.3.16.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar la modificación de indicaciones únicamente como se relaciona a continuación, adicionalmente la Sala recomienda aceptar la modificación de las contraindicaciones.

Nueva indicación debe quedar así:

Inmunización activa en sujetos susceptibles a la poliomielitis.

El interesado debe ajustar el inserto con las nuevas indicaciones autorizadas en este concepto y reenviar el documento para su evaluación

3.3.44. TICAFF® (CITRATO DE CAFÉINA 20 mg/mL)

Expediente : 19998107
Radicado : 12010111
Fecha : 2012/02/09
Interesado : Marketing Lasma S.A.S

Composición: Cada mL de solución inyectable contiene 20 mg de citrato de cafeína.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de la apnea del prematuro.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, epilepsia, taquiarritmias, infarto cardíaco, enfermedad cardiovascular, función renal y hepática disminuida.



El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la modificación de indicaciones para el producto de la referencia.

Nuevas Indicaciones: Prevención y tratamiento de la apnea del prematuro.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda no aceptar la ampliación de la indicación por cuanto no existe evidencia concluyente en la nueva indicación solicitada.

3.3.45. LEGALON® CAPSULAS 140 mg

Expediente : 19943048
Radicado : 12010624
Fecha : 2012/02/10
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A.

Composición: Cada cápsula contiene: 173.0 mg - 186.7 mg de extracto seco de fruto del cardo mariano (36-44:1), que corresponde a 140 mg de silimarina (DNPH), que corresponde a 108.2 mg de silimarina (HPLC) calculado como silibinina (solvente: acetato de etilo).

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de la disfunción hepática no complicada.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la silimarina.

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 Indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones.
- Información para prescribir versión CCDS Abr 11.

Nuevas Indicaciones: Daño tóxico al hígado: Tratamiento de soporte de enfermedades inflamatorias del hígado (por ejemplo intoxicaciones por alcohol, medicamentos psicotrópicos, antitumorales, y paracetamol) o cirrosis hepática.

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



Nuevas contraindicaciones: Legalon no debería administrarse en casos de hipersensibilidad conocida al fruto del cardo mariano, otros compuestos o cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias: Nota: El tratamiento con el fruto del cardo mariano, extracto seco no sirve como un sustituto para la abstención de la causa del daño hepático (por ejemplo alcohol).

Si ocurre ictericia (tinción amarilla leve hasta oscura de la piel, coloración amarilla del globo ocular) debe consultarse al médico.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda no aceptar la modificación de indicaciones por cuanto no presentó información clínica que sustente dichos cambios.

Sin embargo, la Sala recomienda aceptar la modificación de contraindicaciones.

Nuevas contraindicaciones: Legalon no debería administrarse en casos de hipersensibilidad conocida al fruto del cardo mariano, otros compuestos o cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias: Nota: El tratamiento con el fruto del cardo mariano, extracto seco no sirve como un sustituto para la abstención de la causa del daño hepático (por ejemplo alcohol).

Si ocurre ictericia (tinción amarilla leve hasta oscura de la piel, coloración amarilla del globo ocular) debe consultarse al médico.

Adicionalmente, la Sala recomienda ajustar la información para prescribir a lo conceptuado y reenviar la documentación para su evaluación.

3.3.46. ACUVAIL®

Expediente : 20023544
Radicado : 12010728
Fecha : 2012/02/13
Interesado : Allergan de Colombia S.A

Composición: Cada mL de solución no preservada (27 gotas) contiene 4.5 mg de ketorolaco trometamina

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

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



Indicaciones: Agente analgésico y antiinflamatorio en postoperatorio ocular, cataratas, implantación de lentes oculares pterigios.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes. Adicionalmente esta sala recomienda aceptar la información para prescribir del producto en 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 Indicaciones.
- Inserto Versión No. 2 CCDS / Diciembre de 2008.

Nuevas Indicaciones: Indicado como agente analgésico y antiinflamatorio en postoperatorio ocular, cirugía de cataratas, implantación de lentes intraoculares, pterigios.

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

- La modificación de Indicaciones.
- El Inserto Versión No. 2 CCDS / Diciembre de 2008.

Nuevas Indicaciones: Indicado como agente analgésico y antiinflamatorio en postoperatorio ocular, cirugía de cataratas, implantación de lentes intraoculares, pterigios.

3.3.47. FEMSTAT® ÓVULOS

Expediente : 19931699
Radicado : 12009570
Fecha : 2012/02/07
Interesado : Grunenthal Colombia S.A.

Composición: Cada óvulo contiene 0.1 g de butoconazol nitrato

Forma farmacéutica: Óvulo

Indicaciones: Antimicótico de uso vaginal.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de sus componentes.

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



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

- Modificación de Indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones.
- Información para prescribir CCDS v3.0.

Nuevas Indicaciones: Femstat® óvulos se indica para el tratamiento local de infecciones vulvo vaginales por hongos causadas por especies de *Cándida*. Este puede utilizarse en combinación con terapia de antibióticos y anticonceptivos orales y es efectivo tanto en mujeres embarazadas como no embarazadas, pero debería utilizarse únicamente durante el segundo y tercer trimestre en mujeres embarazadas.

La candidiasis debería confirmarse por medio de un cultivo de secreción vaginal.

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

Precauciones y Advertencias: Se debería advertir a la paciente acerca de suspender el medicamento durante la menstruación o en respuesta al alivio de los síntomas. Si los síntomas clínicos persisten, deberían repetirse los ensayos microbiológicos con el fin de descartar otros patógenos y confirmar el diagnóstico. Si se reporta sensibilización o irritación durante su uso, debería discontinuarse el tratamiento.

No debería confiarse en condones o diafragmas para prevenir las enfermedades transmitidas sexualmente o el embarazo cuando se utiliza el producto, ya que puede debilitar el látex de los condones o diafragma.

Carcinogénesis: Estudios de largo plazo en animales no se han llevado a cabo para valorar las propiedades carcinogénicas de este medicamento.

Mutagénesis: Nitrato de butoconazol no fue mutagénico en microbios o en ensayos letales dominantes llevados a cabo en micro núcleo de ratón o ratas.

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

- La modificación de Indicaciones.
- La modificación de contraindicaciones.

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



- **La Información para prescribir CCDS v3.0.**

Nuevas Indicaciones: Femstat® óvulos se indica para el tratamiento local de infecciones vulvo vaginales por hongos causadas por especies de *Cándida*. Este puede utilizarse en combinación con terapia de antibióticos y anticonceptivos orales y es efectivo tanto en mujeres embarazadas como no embarazadas, pero debería utilizarse únicamente durante el segundo y tercer trimestre en mujeres embarazadas.

La candidiasis debería confirmarse por medio de un cultivo de secreción vaginal.

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

Precauciones y Advertencias: Se debería advertir a la paciente acerca de suspender el medicamento durante la menstruación o en respuesta al alivio de los síntomas. Si los síntomas clínicos persisten, deberían repetirse los ensayos microbiológicos con el fin de descartar otros patógenos y confirmar el diagnóstico. Si se reporta sensibilización o irritación durante su uso, debería discontinuarse el tratamiento.

No debería confiarse en condones o diafragmas para prevenir las enfermedades transmitidas sexualmente o el embarazo cuando se utiliza el producto, ya que puede debilitar el látex de los condones o diafragma.

Carcinogénesis: Estudios de largo plazo en animales no se han llevado a cabo para valorar las propiedades carcinogénicas de este medicamento.

Mutagénesis: Nitrato de butoconazol no fue mutagénico en microbios o en ensayos letales dominantes llevados a cabo en micro núcleo de ratón o ratas.

3.3.48. CELSENTRI 150 mg CELSENTRI 300 mg

Expediente : 19989116 / 19989118
Radicado : 12007685
Fecha : 2012/02/02
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 150 mg de maraviroc

Cada tableta recubierta contiene 300 mg de maraviroc

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





Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Indicado en combinación con otros antirretrovirales para pacientes adultos con infección por HIV-1 CCR5- trópico, con evidencia de replicación viral y con antecedente de tratamiento.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad identificada al principio activo o a alguno de los excipientes. Menores de 18 años y mayores de 65 años, embarazo, lactancia y daño hepático.

Precauciones: Uso solo por especialista, deben genotipificarse los pacientes que lo reciben, usar únicamente asociado a otros antirretrovirales. Pacientes con hipotensión postural.

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 indicaciones.
- Modificación de Contraindicaciones.
- Información para prescribir versión 11 (Naive Indication) del 26 de Agosto de 2011.

Nuevas Indicaciones: Maraviroc, en combinación con otros productos medicinales antirretrovirales, está indicado en pacientes adultos infectados solo con HIV-1 trópico para CCR5.

Esta indicación está basada en los datos de seguridad y eficacia de dos estudios doble ciego, controlados con placebo, en pacientes con tratamiento previo, y un estudio doble ciego, comparativo, en pacientes vírgenes al tratamiento.

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

Precauciones y Advertencias:

Advertencias y precauciones especiales para el uso

Seguridad Hepática: Se ha observado un aumento de las reacciones hepáticas adversas con maraviroc durante los estudios de sujetos con tratamiento previo con infección por HIV, aunque no se observó un incremento general en las anomalías de las pruebas de función hepática ACTG Grado $\frac{3}{4}$. Existieron menos casos reportados de trastornos hepatobiliares en pacientes sin

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



tratamiento previo con maraviroc que con efavirenz pero la incidencia general de eventos hepáticos adversos y de anomalías en las pruebas de función hepática ACTG Grado 3/4 en pacientes sin tratamiento previo, fue similar entre maraviroc y efavirenz.

Se han reportado casos de hepatotoxicidad e insuficiencia hepática con características alérgicas en asociación con maraviroc. Debe considerarse seriamente suspender maraviroc en cualquier paciente con signos o síntomas de hepatitis aguda, en particular si se sospecha hipersensibilidad relacionada con el fármaco o si se presenta aumento de transaminasas hepáticas en combinación con erupción u otros síntomas sistémicos de hipersensibilidad potencial (ej. erupción pruriginosa, eosinofilia, o IgE elevada).

Debido a que existen datos muy limitados en pacientes con co-infección con hepatitis B/C, debe tenerse precaución especial al tratar a estos pacientes con maraviroc. En caso de tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B y/o C, por favor vea también la información relevante del producto de estos productos medicinales.

Los pacientes con disfunción hepática pre-existente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen mayor frecuencia de anomalías en la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada, y deben ser monitoreados de acuerdo a la práctica estándar.

No se han estudiado específicamente la seguridad y eficacia de maraviroc en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos debido a que hay experiencia limitada en pacientes con función hepática reducida, por lo que maraviroc debe utilizarse con precaución en esta población.

Tropismo: Maraviroc debe tomarse como parte de un régimen combinado antirretroviral. Maraviroc debe combinarse de manera óptima con otros antirretrovirales a los que sea sensible el virus del paciente.

Maraviroc solo debe utilizarse cuando sea detectable el HIV-1 trópico para CCR5 (es decir, CXCR4 o virus trópico dual/mixto no detectado), determinado en base a un método de detección sensible adecuadamente validado. El tropismo viral no puede predecirse en base al historial de tratamiento o a la evaluación de muestras almacenadas. En pacientes infectados con HIV-1, ocurren con el tiempo cambios en el tropismo viral. Por lo tanto, es necesario iniciar tratamiento poco después de una prueba de tropismo.

Ajuste de la dosis: Los médicos deben asegurarse de realizar un ajuste apropiado de la dosis de maraviroc cuando se co-administra con inhibidores o inductores del CYP3A, ya que las concentraciones de maraviroc y sus efectos terapéuticos pueden verse afectados. Por favor también vea la información

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



respectiva del producto de otros productos medicinales antirretrovirales utilizados en combinación.

Información para Pacientes: Debe advertirse a los pacientes que los tratamientos antirretrovirales incluyendo maraviroc, no han mostrado prevenir el riesgo de transmisión de HIV a otros a través del contacto sexual o de la contaminación con sangre. Deben continuar utilizando las precauciones apropiadas. Los pacientes también deben ser informados acerca de que maraviroc no es una cura para la infección por HIV-1.

Seguridad Cardiovascular: Úsese con precaución en pacientes con riesgo incrementado de eventos cardiovasculares.

Durante los estudios de Fase 3 en pacientes con tratamiento previo con virus trópico para CCR5, diez sujetos (1.2%) que recibieron maraviroc (comparados con ninguno con placebo) tuvieron eventos de enfermedad cardíaca isquémica [6 pacientes (1.4%) en el grupo de maraviroc una vez al día y 4 pacientes (0.9%) en el grupo de dos veces al día]

Estos sujetos generalmente tenían enfermedad cardíaca o factores de riesgo cardíacos antes del uso de maraviroc, por lo que se desconoce la contribución relativa de maraviroc a estos eventos.

En el estudio de Fase 2b/3 en pacientes vírgenes a tratamiento, 3 sujetos (0.8%) que recibieron maraviroc presentaron eventos relacionados con enfermedad isquémica cardíaca, y 5 sujetos (1.4%) que recibieron efavirenz presentaron dichos eventos (exposición total 506 y 508 años-paciente para maraviroc y efavirenz, respectivamente).

Cuando se administró maraviroc en estudios con voluntarios sanos con dosis mayores a la dosis recomendada, se observaron casos de hipotensión postural sintomática con mucha mayor frecuencia que con placebo. Sin embargo, cuando se administró maraviroc con la dosis recomendada en pacientes infectados con HIV en estudios de Fase 3, se observó hipotensión postural con tasas similares en comparación con placebo/comparador. Debe tenerse precaución cuando se administre maraviroc en pacientes con historia de hipotensión postural o con uso concomitante de productos medicinales conocidos por disminuir la presión sanguínea.

Síndrome de Reconstitución Inmune: En pacientes infectados con HIV con deficiencia inmune severa en el momento de instituir la terapia antirretroviral altamente activa (HAART), puede surgir una reacción inflamatoria a patógenos asintomáticos u oportunistas residuales y causar condiciones clínicas serias, o agravamiento de los síntomas. Típicamente, dichas reacciones se han observado dentro de las primeras semanas o meses de iniciada la HAART.

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



Ejemplos relevantes incluyen retinitis por citomegalovirus, infecciones generalizadas y/o focales por micobacterias, y neumonía causada por *Pneumocystis jiroveci* (antes conocida como *Pneumocystis carinii*). Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado e iniciar tratamiento cuando sea necesario.

Insuficiencia Renal: Un estudio evaluó la farmacocinética y seguridad de maraviroc en sujetos con grados variables de insuficiencia renal en comparación con voluntarios sanos. En este estudio, se observaron disminuciones transitorias en la media de CLcr en sujetos con insuficiencia renal leve y moderada, así como en voluntarios sanos que estaban recibiendo 150 mg de maraviroc (Frecuencia de dosificación: voluntarios sanos – una vez cada 12 horas; insuficiencia leve – una vez cada 24 horas; insuficiencia moderada – una vez cada 48 horas) y 1000/100mg de saquinavir/ritonavir dos veces al día, que se resolvieron continuando con la dosificación. No se observó relación entre las disminuciones en la media de CLcr, y la media de creatinina sérica basal. En general, maraviroc fue bien tolerado en este estudio con más eventos adversos (la mayoría leves) reportados en sujetos con insuficiencia renal leve y moderada que estaban recibiendo maraviroc y saquinavir/ritonavir. Existe mayor riesgo de hipotensión postural en pacientes con insuficiencia renal severa que están siendo tratados con inhibidores de proteasas (PIs) potenciados y maraviroc. Este riesgo se debe a aumentos potenciales en las concentraciones máximas de maraviroc cuando maraviroc se co-administra con PIs potenciados en estos pacientes. El riesgo de hipotensión postural es más alto cuando maraviroc se co-administra con PIs que tienen el efecto inhibitorio más potente sobre CYP3A (saquinavir/ ritonavir darunavir/ ritonavir lopinavir/ ritonavir). Los pacientes con función renal alterada con frecuencia tienen comorbilidades cardiovasculares, y pueden tener mayor riesgo de eventos adversos cardiovasculares desencadenados por hipotensión postural. No se han realizado estudios en sujetos con insuficiencia renal severa co-tratados con inhibidores potentes del CYP3A. Los ajustes al intervalo de dosificación están basados en el modelamiento y las simulaciones farmacocinéticas.

La Tabla 3 (Ajustes de la dosis y del intervalo en pacientes con insuficiencia renal) proporciona los lineamientos para los ajustes de la dosis y/o del intervalo para pacientes con insuficiencia renal con y sin co-administración de inhibidores potentes del CYP3A.

Embarazo y lactancia

No hay datos clínicos significativos acerca de la exposición durante el embarazo. Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrio/fetal, parto o desarrollo post-natal. Maraviroc debe utilizarse durante el embarazo solo si el potencial beneficio justifica el riesgo potencial para el feto.

Los estudios en ratas lactantes indican que maraviroc se secreta ampliamente en la leche de ratas. No se sabe si maraviroc se secreta en la leche humana. Debe instruirse a las madres que no lacten si están recibiendo maraviroc debido al potencial de transmisión de HIV y a los posibles efectos indeseables sobre los lactantes que son alimentados al seno materno.

Efectos sobre la capacidad de manejar y utilizar maquinaria

No se han realizado estudios acerca de los efectos sobre la capacidad para manejar y utilizar maquinaria. Maraviroc puede causar mareo. Debe instruirse a los pacientes para que si experimentan mareo, eviten cualquier tarea potencialmente riesgosa como manejar u operar maquinaria.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda no aceptar la modificación de indicaciones, propuesta por el interesado, por cuanto no presentó evidencia clínica que sustente el uso en pacientes naïve.

La Sala considera que el interesado debe conservar en el ítem de contraindicaciones: menores de 18 años y mayores de 65 años

Por lo anterior esta Sala recomienda no aceptar la Información para prescribir

Siendo las 17:00 horas del 23 de mayo de 2012, se dio por terminada la sesión ordinaria presencial de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora y se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

OLGA CLEMENCIA BURITICÁ A.
Miembro SEMPB Comisión Revisora

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

OLGA LUCÍA MELO TRUJILLO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

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





MARIO FRANCISCO GUERRERO PABÓN
Miembro SEMPB Comisión Revisora

NELLY HERRERA PARRA
Secretaria Ejecutiva
SEMPB Comisión Revisora

Revisó: FRANCISCO GONZÁLEZ BAENA
Subdirector de Medicamentos y Productos Biológicos
Secretario Técnico de la Sala Especializada de Medicamentos
y Productos Biológicos de la Comisión Revisora

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

