



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 39

SESIÓN EXTRA ORDINARIA – PRESENCIAL

12 DE AGOSTO DE 2013

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO
 - 3.1.2. PRODUCTO NUEVO
 - 3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO

DESARROLLO ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM

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

Dr. Jorge Olarte Caro
Dr. Jesualdo Fuentes González
Dra. Olga Clemencia Buriticá Arboleda
Dr. Manuel José Martínez Orozco

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
Dra. Lucía del Rosario Arteaga de García
Claudia Yaneth Niño Cordero
Coordinadora del Grupo de apoyo de las
Salas Especializadas de la Comisión Revisora

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Se aprueban y firman las Actas:

No. 35 de 15 de julio de 2013
No. 36 de 16, 17 y 18 de julio de 2013
No. 37 de 19 de julio de 2013
No. 38 de 22 y 23 de julio de 2013

3. TEMAS A TRATAR

3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO

3.1.1.1. KYPROLIS®

Expediente : 20062398
Radicado : 2013055462
Fecha : 2013/05/23
Interesado : Biotoscana S.A.
Fabricante : DSM Pharmaceuticals Inc.

Composición: Cada vial contiene 60 mg de carfilzomib.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado.

Indicaciones: Kyprolis está indicada para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos dos terapias previas, incluyendo bortezomib y un inmunomodulador, y han demostrado progresión de la enfermedad durante el tratamiento o en los 60 días siguientes de completar la terapia previa. La aprobación se basó en tasa de respuesta. No se han comprobado los beneficios clínicos, tales como mejora en la sobrevida o mejora de los síntomas.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Contraindicaciones: Ninguna.

Precauciones y Advertencias:

- Paro Cardíaco, Falla cardiaca congestiva, Isquemia de miocardio:

Ha ocurrido muerte debido a paro cardíaco en el mismo día de la administración de Kyprolis. El inicio o empeoramiento de falla cardiaca congestiva persistente con baja de la función ventricular izquierda o isquemia de miocardio se han presentado luego de la aplicación Kyprolis. Los eventos de falla cardiaca (e.g., falla cardiaca congestiva, edema pulmonar, baja de la fracción de eyección) se informaron en 7% de los pacientes. Monitorear por complicaciones cardíacas y manejar adecuadamente. Posponer Kyprolis en caso de eventos cardíacos Grado 3 o 4 hasta la recuperación y evaluar reinicio de Kyprolis basados en la evaluación de riesgo/beneficio. Los pacientes con falla cardiaca Clases III y IV, infarto de miocardio en los 6 meses previos y anomalías de conducción no controladas por medicamentos no eran elegibles en los estudios clínicos. Esos pacientes pueden estar a mayor riesgo de complicaciones cardíacas.

- Hipertensión pulmonar:

Se ha informado hipertensión arterial pulmonar (PAH) en 2% de pacientes tratados con Kyprolis y fue Grado 3 o superior en menos del 1% de los pacientes. Evaluar con imágenes cardíacas y/o con otros métodos según esté indicado. Posponer Kyprolis en hipertensión pulmonar hasta que se resuelva o retorne a cifra basal y considere si se debe reiniciar Kyprolis basados en la evaluación de riesgo/beneficio.

- Complicaciones pulmonares:

La disnea fue reportada en el 35% de los pacientes participantes en los estudios clínicos. La disnea Grado 3 ocurrió en 5%; no se informaron eventos de Grado 4, y se reportó una muerte (Grado 5). Monitorear y manejar de inmediato la disnea, interrumpir Kyprolis hasta la resolución de síntomas o retorno al nivel basal.

- Reacciones a la Infusión:

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Las reacciones a la infusión se caracterizaron por un espectro de síntomas sistémicos incluyendo fiebre, calofríos, artralgia, mialgia, eritema/rubor facial, edema facial, vómitos, debilidad, dificultad respiratoria, hipotensión, síncope, “pecho apretado” o angina. Esas reacciones pueden ocurrir inmediatamente o en las 24 horas post infusión de Kyprolis. Administrar dexametasona previa a Kyprolis para reducir la incidencia y severidad de las reacciones. Informar a los pacientes del riesgo y de los síntomas y que deben ir al médico si ocurren síntomas por la infusión.

- Síndrome de lisis tumoral:

El Síndrome de lisis tumoral (TLS) ocurrió luego de la administración de Kyprolis en < 1% de los pacientes. Los pacientes con mieloma múltiple y una alta carga tumoral deben ser considerados de mayor riesgo de TLS. Antes de recibir Kyprolis, asegurarse que los pacientes estén bien hidratados. Monitorear por evidencia de TLS durante el tratamiento y manejar en forma rápida. Interrumpir el uso de Kyprolis hasta que se resuelva el TLS.

- Trombocitopenia:

Kyprolis causa trombocitopenia con nadir de plaquetas cerca al Día 8 de cada ciclo de 28-días y la recuperación a los valores iniciales para el inicio del próximo ciclo de 28-días. En pacientes con mieloma múltiple, 36% de los pacientes presentaron trombocitopenia, incluyendo Grado 4 en 10%. La trombocitopenia luego de la administración de Kyprolis llevó a reducción de dosis en el 1% de los pacientes y discontinuación del tratamiento con Kyprolis en <1% de los pacientes. Monitorear recuentos de plaquetas frecuentemente durante el tratamiento con Kyprolis. Reduzca o interrumpa las dosis según se indique clínicamente.

- Toxicidad hepática y falla hepática:

Se han informado casos de falla hepática, incluyendo casos fatales (< 1%). Kyprolis puede ocasionar elevaciones de transaminasas en suero y de las bilirrubinas. Evitar Kyprolis en pacientes que presenten Grado 3 o superior de elevación de transaminasas, bilirrubina, o de otras anormalidades de hígado hasta que se resuelvan o regresen a los valores iniciales. Luego de la resolución evaluar si la reiniciación de Kyprolis es apropiada. Monitorear las enzimas hepáticas frecuentemente.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Toxicidad embrio fetal:

Kyprolis puede ocasionar daño fetal cuando se administra a la mujer gestante basados en su mecanismo de acción y los hallazgos en animales. No hay estudios adecuados y bien controlados en embarazadas usando Kyprolis. Carfilzomib causó toxicidad embrio-fetal en conejas gestantes a dosis que son inferiores a las recomendadas en pacientes.

Las mujeres en edad gestacional deben ser advertidas para evitar iniciar embarazo mientras están siendo tratadas con Kyprolis. Si este medicamento se usa en gestante, o si la paciente inicia gestación mientras recibe este medicamento, la paciente debe ser advertida del potencial riesgo fetal.

Dosificación y Grupo Etario: Kyprolis es administrado Intravenosamente (IV) durante 2 a 10 minutos, en dos días consecutivos cada semana durante tres semanas (Días 1, 2, 8, 9, 15, y 16), seguido de un reposo de 12-días (Días 17 a 28). Cada período de 28 días se considera un ciclo de tratamiento.

En el Ciclo 1, Kyprolis se administra a dosis de 20 mg/m². Si se tolera en el Ciclo 1 la dosis se debe incrementar hasta 27 mg/m² en Ciclo 2 y seguir esta dosis en ciclos posteriores. El tratamiento puede ser continuado hasta cesar la progresión de la enfermedad o hasta que ocurra toxicidad inaceptable.

La dosis se calcula usando el área corporal del paciente al momento del inicio. Los pacientes con área corporal superior a 2.2 m² deben recibir una dosis basada en un área corporal de 2.2 m². No se necesitan ajustes de dosis para cambios de peso de 20% o menos.

Vía de Administración: IV por infusión.

Interacciones: Carfilzomib se metaboliza primordialmente vía peptidasa y epóxido-hidrolasa y, como resultado, es poco probable que el perfil farmacocinético sea afectado por la administración concomitante de inhibidores o inductores de citocromo P450. Se espera que Carfilzomib no influya en la exposición de otros medicamentos.

Efectos adversos: Las siguientes reacciones adversas se discuten en mayor detalle en otras secciones de este escrito:

- Paro cardíaco, Falla cardíaca congestiva, Isquemia miocárdica
- Hipertensión Pulmonar
- Complicaciones Pulmonares

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Reacciones a la Infusión
- Síndrome de Lisis tumoral
- Trombocitopenia
- Toxicidad y falla hepática

Las reacciones adversas más comunes (incidencia del 30% o superior) a Kyprolis observadas en estudios clínicos de los pacientes con mieloma múltiple fueron fatiga, anemia, náuseas, trombocitopenia, disnea, diarrea, y pirexia.

- Experiencia sobre seguridad en Estudios Clínicos:

Debido que los estudios clínicos se efectúan bajo condiciones de amplia variabilidad, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro medicamento, y puede no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Un total de 526 pacientes con mieloma múltiple en recaída y/o refractario recibieron Kyprolis como monoterapia o con dosis previa de dexametasona. Los pacientes recibieron una media de cuatro ciclos de tratamiento con dosis media acumulada de Kyprolis de 993.4 mg.

Las muertes debidas a toda causa en los 30 días de la última dosis de Kyprolis ocurrieron en 37/526 (7%) de los pacientes. Las muertes no atribuidas a progresión de la enfermedad fueron cardíacas en 5 pacientes (síndrome coronario agudo, paro cardíaco, problema cardíaco), falla terminal de órgano en 4 pacientes (falla multi-orgánica, falla hepática, falla renal), infección en 4 pacientes (sepsis, neumonía, infección bacteriana respiratoria), disnea y hemorragia intracraneal en 1 paciente cada uno, y 1 paciente murió de causa desconocida.

Se informaron reacciones adversas serias en 45% de los pacientes. Las más comunes reacciones adversas serias fueron neumonía (10%), falla renal aguda (4%), pirexia (3%), y falla cardíaca congestiva (3%). Las reacciones adversas llevan a la discontinuación de Kyprolis ocurrieron en 15% de los pacientes e incluyen falla cardíaca congestiva (2%), paro cardíaco, disnea, incremento de creatinina en sangre y falla renal aguda (1% cada una).

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Las reacciones adversas que ocurrieron a tasa de 10% o superiores se presentan en la Tabla 4.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

- Eventos Renales

Las más comunes reacciones adversas eran incremento de creatinina en sangre (24%) y falla renal (9%), que en su mayoría eran de Grado 1 o Grado 2 en severidad. Las reacciones adversas Grado 3 renales ocurrieron en 6% de los pacientes y eventos Grado 4 ocurrieron en el 1%. Las discontinuaciones debido al incremento de creatinina sérica y falla renal aguda era 1% de cada una. En un paciente la muerte ocurrió con sepsis concurrente y empeoramiento de función renal.

- Neuropatía Periférica

La neuropatía periférica (incluyendo todos los eventos de neuropatía periférica sensorial y motora) ocurrió en 14% de los pacientes que ingresaron a los estudios clínicos. La neuropatía periférica Grado 3 ocurrió en 1% de los pacientes. La neuropatía seria periférica ocurrió en < 1% de los pacientes, lo que lleva a reducción de dosis en < 1% y discontinuación de tratamiento en < 1%. Se recomienda posponer o discontinuar el tratamiento.

- Infección por Virus Herpes

La reactivación de Herpes zoster se informó en 2% de los pacientes. Considerar terapia antiviral profiláctica para los pacientes que tienen historia de infección herpes zoster.

Tabla4: Incidencia de reacciones adversas que ocurren en $\geq 10\%$ de pacientes con Mieloma múltiple tratados con Kyprolis

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

Evento	Pacientes (N = 526)		
	[n (%)]		
	Todos Grados ^a	Grado 3 Eventos	Grado 4 Eventos
Fatiga	292 (55.5)	38 (7.2)	2 (0.4)
Anemia	246 (46.8)	111 (21.1)	7 (1.3)
Náusea	236 (44.9)	7 (1.3)	0
Trombocitopenia	191 (36.3)	69 (13.1)	54 (10.3)
Disnea	182 (34.6)	25 (4.8)	1 (0.2) ^b
Diarrea	172 (32.7)	4 (0.8)	1 (0.2)
Pirexia	160 (30.4)	7 (1.3)	2 (0.4)
Infección respiratoria alta	149 (28.3)	17 (3.2)	0
Cefalea	145 (27.6)	7 (1.3)	0
Tos	137 (26.0)	1 (0.2)	0
Incremento de creatinina sérica	127 (24.1)	13 (2.5)	1 (0.2)
Linfopenia	126 (24.0)	84 (16.0)	11 (2.1)
Edema periférico	126 (24.0)	3 (0.6)	0
Vómitos	117 (22.2)	5 (1.0)	0
Constipación	110 (20.9)	1 (0.2)	0
Neutropenia	109 (20.7)	50 (9.5)	4 (0.8)
Dolor lumbar	106 (20.2)	15 (2.9)	0
Insomnio	94 (17.9)	0	0
Calofríos	84 (16.0)	1 (0.2)	0
Artralgia	83 (15.8)	7 (1.3)	0
Espasmos musculares	76 (14.4)	2 (0.4)	0
Hipertensión	75 (14.3)	15 (2.9)	2 (0.4)
Astenia	73 (13.9)	12 (2.3)	1 (0.2)
Hipopotasemia	72 (13.7)	14 (2.7)	3 (0.6)
Hipomagnesemia	71 (13.5)	2 (0.4)	0
Leucopenia	71 (13.5)	27 (5.1)	1 (0.2)
Dolor en extremidad	70 (13.3)	7 (1.3)	0
Neumonía	67 (12.7)	52 (9.9)	3 (0.6) ^b
Aumenta	66 (12.5)	15 (2.9)	1 (0.2)
Aspartatoaminotransferasa			
Mareos	66 (12.5)	5 (1.0)	1 (0.2)
Hipoestesia	64 (12.2)	3 (0.6)	0

Tabla 4: Incidencia de Reacciones adversas que ocurren en $\geq 10\%$ de pacientes con Mieloma múltiple tratados con KYPROLIS (continuación)

Evento	Pacientes (N = 526)		
	[n (%)]		
	Todos los Grados ^a	Grado 3 Eventos	Grado 4 Eventos
Anorexia	63 (12.0)	1 (0.2)	0
Dolor	63 (12.0)	12 (2.3)	1 (0.2)
Hiperglicemia	62 (11.8)	16 (3.0)	3 (0.6)
Dolor en pared torácica	60 (11.4)	3 (0.6)	0
Hipercalcemia	58 (11.0)	13 (2.5)	8 (1.5)
Hipofosfatemia	55 (10.5)	24 (4.6)	3 (0.6)
Hiponatremia	54 (10.3)	31 (5.9)	3 (0.6)

Condición de Venta: Con Prescripción Médica.

Código ATC: No Informa.

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

- Evaluación farmacológica.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Solicitud de protección de datos según decreto 2085 de 2002 al principio activo Carfilzomib.
- Inserto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el producto de la referencia se encuentra en fase clínica de investigación preliminar, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que es necesario esperar los resultados de los estudios clínicos fase III en marcha, que permitan sacar mejores conclusiones en cuanto a seguridad y eficacia del medicamento en la indicación propuesta, incluyendo datos de supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, calidad de vida y seguimiento.

3.1.1.2. TARGRETIN[®] 75 mg, CÁPSULAS BLANDAS

Expediente : 20062653
 Radicado : 2013058412
 Fecha : 2013/05/30
 Interesado : Ferrer Internacional S.A

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Fabricante : Eisai Manufacturing Limited.

Composición: Cada cápsula contiene 75 mg de bexaroteno.

Forma farmacéutica: Cápsulas blandas.

Indicaciones: Targretin cápsulas está indicado en el tratamiento de las manifestaciones cutáneas de pacientes en estadios avanzados de linfoma cutáneo de células T (LCCT) resistentes, al menos, a un tratamiento sistémico.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al bexaroteno o a alguno de los excipientes del producto.
- Embarazo o lactancia.
- Mujeres en edad fértil que no toman medidas eficaces de control de natalidad.
- Historial de pancreatitis.
- Hipercolesterolemia incontrolada.
- Hipertigliceridemia incontrolada.
- Hipervitaminosis A.
- Enfermedad tiroidea no controlada.
- Insuficiencia hepática.
- Infección sistémica activa.

Precauciones y Advertencias:

General: Targretin cápsulas se empleará con precaución en pacientes con hipersensibilidad conocida a los retinoides. No se han observado casos clínicos de reactividad cruzada. Los pacientes que estén recibiendo bexaroteno no deberán donar sangre. El hidroxianisol butilado, un ingrediente de Targretin, es irritante para las membranas mucosas, por lo que las cápsulas deben ser ingeridas enteras, sin masticar.

Lípidos: En estudios clínicos se ha identificado la hiperlipidemia como un efecto asociado al uso de bexaroteno. Deberán realizarse determinaciones de lípidos en sangre (triglicéridos y colesterol) en ayunas antes de comenzar el tratamiento de bexaroteno, y a intervalos semanales hasta establecer la respuesta lipídica al bexaroteno, lo que normalmente se da de dos a cuatro semanas más tarde, y posteriormente a intervalos como mínimo de un mes. Los triglicéridos en ayunas deberán ser normales o normalizarse con la intervención apropiada antes del tratamiento de bexaroteno. Se hará todo lo

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



posible por mantener los niveles de triglicéridos por debajo de 4,52 mmol/l para reducir el riesgo de secuelas clínicas. Si los triglicéridos en ayunas han subido o van subiendo durante el tratamiento, se recomienda iniciar un tratamiento antilipídico y, si es preciso, reducir la dosis (de 300 mg/m²/día de bexaroteno a 200 mg/m²/día, o incluso a 100 mg/m²/día) o suspender el tratamiento. Los datos de estudios clínicos indican que las concentraciones de bexaroteno no se vieron afectadas por la administración concomitante de atorvastatina. En cambio, la administración concomitante de gemfibrozilo produjo importantes aumentos de las concentraciones plasmáticas de bexaroteno, por lo que no se recomienda la administración concomitante de gemfibrozilo con bexaroteno. Las elevaciones de colesterol en suero se manejarán según la práctica médica actual.

Pancreatitis: en estudios clínicos se ha comunicado pancreatitis aguda asociada a elevaciones de triglicéridos en suero en ayunas. Los pacientes con LCCT que tienen factores de riesgo de pancreatitis 4 (p. ej., episodios previos de pancreatitis, hiperlipidemia incontrolada, consumo excesivo de alcohol, diabetes mellitus incontrolada, o afección del conducto biliar, medicamentos que se sabe aumentan los niveles de triglicéridos o a los que se asocia con toxicidad pancreática) no deberán ser tratados con bexaroteno, a menos que los posibles beneficios superen los riesgos.

Anormalidades de las Pruebas de Función Hepática (PFH): Se han informado elevaciones de la PFH asociadas al uso de bexaroteno. Según los datos de ensayos clínicos todavía en curso, la elevación de las PFH se resolvió en un período de un mes en el 80% de los pacientes tras la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento. Hay que obtener las PFH basales, y vigilarlas atentamente cada semana durante el primer mes y después una vez todos los meses. Se sopesará el suspender o interrumpir el tratamiento de bexaroteno si los resultados de la prueba son más del triple del límite superior de los valores normales para GOT/AST, GPT/ALT, o bilirrubina.

Alteraciones de la prueba de función tiroidea: Se han observado cambios en las pruebas de función tiroidea en pacientes que reciben bexaroteno, reducción reversible de los niveles de la hormona tiroidea (tiroxina total [total T4]) y la hormona estimulante del tiroides (HST). Se deben obtener pruebas iniciales de la función tiroidea y posteriormente vigilarla al menos cada mes durante el tratamiento y según lo indique la aparición de síntomas consistentes con hipotiroidismo. Los pacientes con hipotiroidismo sintomático en tratamiento con bexaroteno han sido tratados con suplementos de hormona tiroidea, resolviéndose sus síntomas.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Leucopenia: Se ha informado de leucopenia asociada al tratamiento con bexaroteno en estudios clínicos. La mayoría de los casos se resolvió tras reducir la dosis o suspender el tratamiento. La determinación del recuento de leucocitos con fórmula leucocitaria deberá obtenerse al inicio, cada semana durante el primer mes y posteriormente todos los meses.

Anemia: Se ha informado de anemia asociada al tratamiento con bexaroteno en estudios clínicos. La determinación de la hemoglobina deberá obtenerse al inicio, cada semana durante el primer mes y posteriormente todos los meses. Los descensos de hemoglobina se manejarán conforme a la práctica médica actual.

Opacidad del cristalino: Tras el tratamiento con bexaroteno, se observó que algunos pacientes mostraban opacidad del cristalino no detectada anteriormente o un cambio en la opacidad del cristalino preexistente sin relación con la duración del tratamiento o el nivel de exposición a la dosis. Teniendo en cuenta la gran preponderancia y tasa natural de formación de cataratas en la población anciana representada en estudios clínicos, no pareció haber una asociación aparente entre la incidencia de formación de opacidad en el cristalino y la administración de bexaroteno en estudios clínicos. Sin embargo, no se ha excluido que un efecto adverso a largo plazo del tratamiento de bexaroteno sea la formación de opacidad del cristalino en humanos. Cualquier paciente tratado con bexaroteno que experimente dificultades visuales deberá someterse a una revisión oftalmológica apropiada.

Suplementos de vitamina A: Dada la relación entre bexaroteno y vitamina A, se aconseja a los pacientes limitar los suplementos de vitamina A a $\leq 15,000$ UI/día para evitar posibles efectos tóxicos aditivos.

Pacientes con diabetes mellitus: Se tomarán precauciones a la hora de administrar bexaroteno a pacientes que usen insulina, agentes potenciadores de la secreción de insulina (p. ej., sulfonilureas), o sensibilizadores a la insulina (p. ej., tiazolidindionas). Sobre la base del mecanismo de acción conocido, el bexaroteno puede potenciar la acción de dichos agentes, produciendo hipoglicemia. No se han comunicado casos de hipoglicemia asociados al uso de bexaroteno como monoterapia.

Fotosensibilidad: El uso de algunos retinoides se ha asociado con fotosensibilidad. Se recomendará a los pacientes que reduzcan al mínimo su exposición al sol y eviten las lámparas de luz ultravioleta durante el tratamiento.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

con bexaroteno, ya que datos in vitro indican que el bexaroteno puede tener posibles efectos fotosensibilizadores.

Anticonceptivos orales: El bexaroteno puede potencialmente inducir enzimas metabólicas y reducir así la eficacia de los anticonceptivos estro-progestativos. Por lo tanto, si se contempla la administración de bexaroteno en mujeres en edad fértil, también debe instaurarse una forma fiable de anticoncepción no hormonal, dado que el bexaroteno pertenece a una clase terapéutica con un alto riesgo teratogénico en humanos.

Dosificación y Grupo Etario: Posología y forma de administración

El tratamiento con bexaroteno será iniciado y mantenido únicamente por médicos con experiencia en el tratamiento de pacientes con LCCT.

La dosis inicial recomendada es de 300 mg/m²/día. Las cápsulas de Targretin se tomarán en dosis única oral diaria con una comida. Los cálculos de la dosis inicial conforme al área de superficie corporal son los siguientes:

Nivel de la dosis inicial (300 mg/m ² /día)		Número de cápsulas de Targretin de 75 mg
Superficie Corporal (m ²)	Dosis diaria total (mg/día)	
0,88 – 1,12	300	4
1,13 - 1,37	375	5
1,38 - 1,62	450	6
1,63 - 1,87	525	7
1,88 - 2,12	600	8
2,13 - 2,37	675	9
2,38 - 2,62	750	10

Directrices para modificar la dosis: El nivel de dosificación de 300 mg/m²/día podrá modificarse a 200 mg/m²/día, luego a 100 mg/m²/día o incluso suspenderse temporalmente, si es necesario debido a la aparición de la toxicidad. Una vez controlada la toxicidad, las dosis podrán modificarse de nuevo con cuidado de manera ascendente. Con una supervisión clínica apropiada, algunos pacientes podrán beneficiarse de dosis superiores a 300 mg/m²/día. No se han evaluado dosis superiores a 650 mg/m²/día en pacientes con LCCT. En ensayos clínicos, se administró bexaroteno hasta un máximo de 118 semanas a pacientes con LCCT. El tratamiento se prolongará mientras beneficie al paciente.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Uso en niños y adolescentes: No se han estudiado la seguridad y la eficacia clínicas del bexaroteno en la población pediátrica (de menos de 18 años de edad) por lo que este producto no se utilizará en la población pediátrica hasta no tener más datos.

Uso en ancianos: del número total de pacientes con LCCT en estudios clínicos, un 61% tenía más de 60 años, siendo un 30% mayor de 70 años. No se observaron diferencias en seguridad entre los pacientes mayores de 70 años y los más jóvenes, pero no se puede descartar una sensibilidad mayor al bexaroteno entre algunas de las personas de más edad. En estas últimas deberá emplearse la dosis normal

Insuficiencia renal: no se han realizado estudios formales en pacientes con insuficiencia renal. Los datos farmacocinéticos clínicos indican que la eliminación urinaria del bexaroteno y sus metabolitos es una ruta de excreción menos importante para el bexaroteno. En todos los pacientes evaluados, el aclaramiento renal calculado de bexaroteno fue de menos de 1 ml/minuto. En vista de los datos limitados, se vigilará muy de cerca a los pacientes con insuficiencia renal mientras reciben el tratamiento de bexaroteno.

Vía de Administración: Oral.

Interacciones: Efectos de otras sustancias sobre el bexaroteno:

No se han realizado estudios formales para evaluar las interacciones farmacológicas con bexaroteno. Sobre la base del metabolismo oxidante del bexaroteno por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4), la administración simultánea con otros sustratos CYP3A4, tales como ketoconazol, itraconazol, inhibidores de las proteasas, claritromicina y eritromicina pueden producir, en teoría, un aumento de las concentraciones de bexaroteno en plasma.

Además, la administración simultánea con otros inductores CYP3A4, tales como rifampicina, fenitoína, dexametasona o fenobarbital pueden producir en teoría una reducción de las concentraciones de bexaroteno en plasma.

Se aconseja precaución en caso de combinarlo con sustratos de CYP3A4 que tengan un margen terapéutico estrecho, es decir, agentes inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus) al igual que con citotóxicos metabolizados por CYP3A4, es decir, ciclofosfamida, etopósido, finasteride, ifosfamida, tamoxifeno, alcaloides de la vinca.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Un análisis poblacional de concentraciones plasmáticas de bexaroteno en pacientes con LCCT indicó que la administración concomitante de gemfibrozilo ocasionó importantes aumentos en las concentraciones plasmáticas de bexaroteno. Se desconoce el mecanismo de esta interacción. En condiciones parecidas, las concentraciones de bexaroteno no se vieron afectadas por la administración concomitante de atorvastatina o levotiroxina. No se recomienda la administración concomitante de gemfibrozilo con bexaroteno.

Efectos del bexaroteno en otras sustancias: existen indicios de que el bexaroteno puede inducir CYP3A4, por lo que la administración repetida de bexaroteno puede provocar una auto-inducción de su metabolismo y, especialmente a dosis superiores a 300 mg/m²/día, puede incrementarse la tasa metabólica y reducirse las concentraciones plasmáticas de otras sustancias metabolizadas por el citocromo P450 3A4, como tamoxifeno. Por ejemplo, el bexaroteno puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales. Efectos Adversos: La seguridad del bexaroteno se ha examinado en estudios clínicos de 193 pacientes con LCCT que recibieron bexaroteno hasta un máximo de 118 semanas y en 420 pacientes de cáncer, sin LCCT, en otros estudios.

En 109 pacientes con LCCT tratados a la dosis inicial recomendada de 300 mg/m²/día, las reacciones adversas más frecuentemente comunicadas fueron hiperlipemia (triglicéridos primariamente elevados) (74%), hipotiroidismo (29%), hipercolesterolemia (28%), cefalea (27%), leucopenia (20%), prurito (20%), astenia (19%), erupción (16%), dermatitis exfoliativa (15%) y dolor (12%).

Durante los estudios clínicos en pacientes con LCCT (N=109) tratados con la dosis inicial recomendada de 300 mg/m²/día se comunicaron las siguientes reacciones adversas relacionadas con el tratamiento:

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo frecuencia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: Leucopenia

Frecuentes: Reacción parecida a linfoma, linfadenopatía, anemia hipocrómica

Poco frecuentes: Discrasia sanguínea, púrpura, alteración de la coagulación, incremento del tiempo de coagulación, anemia, trombocitopenia, trombocitemia, eosinofilia, leucocitosis, linfocitosis.

Trastornos endocrinos

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Muy frecuentes: Hipotiroidismo
Frecuentes: Afección tiroidea
Poco frecuentes: Hipertiroidismo

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Hiperlipemia, hipercolesterolemia

Frecuentes: Aumento de peso, incremento de GOT, incremento de GPT, incremento de deshidrogenasa láctica, incremento de creatinina, hipoproteinemia

Poco frecuentes: Gota, bilirrubinemia, aumento de nitrógeno uréico en sangre (BUN), descenso de lipoproteína de alta densidad (HDL).

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Mareos, hipoestesia, insomnio

Poco frecuentes: Ataxia, neuropatía, vértigo, hiperestesia, depresión, agitación.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

Código ATC: L01XX25.

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

- Evaluación farmacológica.
- Inserto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos adicionales con datos de supervivencia global, calidad de vida, tiempo de respuesta, tiempo de progresión del tumor y tiempo de duración de la respuesta para el producto de la referencia.

3.1.1.3. AUBAGIO®

Expediente : 20056290
Radicado : 13047840 / 13048387 / 13048389
Fecha : 2013/06/14 y 18/06/2013
Interesado : Genzyme de Colombia S.A.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Composición: Cada tableta contiene 14 mg de teriflunomida.

Forma farmacéutica: Tabletas.

Indicación: Pacientes con esclerosis múltiple recidivante.

Contraindicaciones: Aubagio está contraindicado en pacientes que padezcan:

- Hipersensibilidad conocida a la teriflunomida, leflunomida o a cualquiera de los ingredientes inactivos en la formulación
- Insuficiencia hepática grave.
- Embarazo.
- Tratamiento actual con Leflunomida.

Precauciones y advertencias:

Advertencias:

Efectos Hepáticos.

Se han observado aumentos de las enzimas hepáticas en pacientes que reciben Aubagio. Durante los ensayos controlados con placebo, se produjo un aumento de 3 veces el límite máximo normal (upper limit of normal, ULN) o un aumento mayor de las transaminasas hepáticas (ALT) en el 6,1 % de los pacientes tratados con 14 mg de teriflunomida y en el 6,2 % de los pacientes que recibían placebo. Se produjeron aumentos de 5 veces el ULN (ALT) o más en el 2,6 % de los pacientes que recibían Aubagio y en el 2,2 % de los pacientes que recibían placebo. Principalmente, estos aumentos se produjeron en el primer año de tratamiento. En los ensayos clínicos, se interrumpió la administración de teriflunomida en los casos en que el aumento de ALT triplicaba en dos ocasiones el ULN. Los niveles de transaminasa sérica volvieron a la normalidad en un plazo de aproximadamente 2 meses luego de interrumpir la administración de Aubagio.

Los niveles recientes de transaminasa y bilirrubina deben estar disponibles antes de iniciar el tratamiento con Aubagio. Durante el tratamiento con Aubagio, deben controlarse las enzimas hepáticas, particularmente en pacientes que presenten síntomas que sugieran una disfunción hepática, como orina oscura, ictericia, anorexia, fatiga, dolor abdominal, vómitos o náuseas idiopáticos. Debe interrumpirse la administración de Aubagio si se sospecha

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



de una lesión hepática; considere interrumpir la administración de Aubagio si se confirma un aumento de las enzimas hepáticas (más de 3 veces el ULN). Los pacientes con hepatopatía preexistente pueden tener un mayor riesgo de presentar un aumento de las enzimas hepáticas cuando toman Aubagio. Aubagio está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Uso en el embarazo y en mujeres en edad fértil:

Los datos de estudios en animales sugieren que hay riesgos para el feto. Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces para evitar el embarazo mientras toman Aubagio. Si se interrumpe la administración de Aubagio, las mujeres deben continuar usando métodos anticonceptivos hasta que las concentraciones plasmáticas de teriflunomida sean de 0,25 µg/ml o menos. Se debe informar a las mujeres que planean quedar embarazadas o que están embarazadas, que se puede usar un procedimiento de eliminación acelerada para disminuir la concentración plasmática de teriflunomida rápidamente. Sin el procedimiento de eliminación acelerada, se tarda un promedio de 6 meses en alcanzar concentraciones plasmáticas menores a 0,25 µg/ml. Sin embargo, debido a la variación individual en la eliminación del fármaco, esto puede tomar hasta 2 años. La eliminación rápida puede usarse en cualquier momento luego de haber interrumpido la administración de Aubagio. Debe interrumpirse la administración de Aubagio durante el embarazo, a menos que el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo potencial para el feto de continuar con la administración de Aubagio.

Precauciones:

Efectos en la presión arterial

En los estudios controlados con placebo, el cambio medio desde el inicio para la presión arterial diastólica fue de 1,3 mmHg y para la presión arterial sistólica de 2,7 mmHg para los 14 mg de teriflunomida. El aumento de la presión arterial debe controlarse adecuadamente durante el tratamiento con Aubagio.

Infecciones:

En los estudios controlados con placebo, no se observaron infecciones graves con 14 mg de teriflunomida (2,2 %) en comparación con el placebo (2,1 %). Se produjeron infecciones oportunistas graves en el 0,2 % de cada grupo.

Sin embargo, según el efecto modulador inmunitario de Aubagio, si un paciente presenta una infección grave, considere suspender el tratamiento con Aubagio y evalúe nuevamente los beneficios y los riesgos antes de reiniciar el tratamiento. Debido a la semivida de eliminación prolongada de la

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



teriflunomida, puede considerarse la eliminación acelerada con colestiramina o carbón. Indique a los pacientes que reciben Aubagio que informen de los síntomas de infecciones a un médico. Los pacientes con infecciones activas agudas o crónicas no deben comenzar el tratamiento con Aubagio hasta que estas se hayan resuelto.

Efectos hematológicos:

Se observó una disminución media en el recuento de glóbulos blancos (white blood cell, WBC) (<15 %, principalmente una disminución de neutrófilos y linfocitos) en los ensayos con Aubagio controlados con placebo, aunque la disminución fue mayor en algunos pacientes. La disminución en el recuento medio se produjo durante las primeras 6 semanas y luego se estabilizó con el paso del tiempo mientras el tratamiento estaba en curso. El efecto en los recuentos de glóbulos rojos (red blood cells, RBC) (<2 %) y de plaquetas (<10 %) fue menos pronunciado. Como medida de precaución, debe disponerse de un recuento reciente de células sanguíneas antes de iniciar el tratamiento con Aubagio además de evaluarse durante este.

Vacunación:

No hay datos clínicos disponibles sobre la eficacia y la seguridad de las vacunas, incluidas vacunas de virus vivos, durante el tratamiento con Aubagio.

Terapias inmunosupresoras y terapias moduladoras inmunitarias:

Debido a que la leflunomida es el compuesto principal de la teriflunomida, no se recomienda la administración conjunta de teriflunomida con leflunomida.

No se ha evaluado la administración conjunta con terapias antineoplásicas o inmunosupresoras que se usan para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Los estudios de seguridad en los cuales la teriflunomida se administró de forma concomitante con otras terapias moduladoras inmunitarias durante un máximo de un año (interferón beta, acetato de glatiramer) no revelaron ningún problema de seguridad específico. No se ha establecido la seguridad a largo plazo de estas combinaciones en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Procedimiento de eliminación:

La teriflunomida se elimina lentamente del plasma. Si así se desea, la eliminación puede acelerarse con cualquiera de los siguientes procedimientos: Administración de colestiramina, 4 g u 8 g cada 8 horas durante 11 días. O bien, 50 g de polvo de carbón activado administrados por vía oral cada 12 horas durante 11 días (no es necesario que los días sean consecutivos, a

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



menos que sea necesario disminuir la concentración plasmática de teriflunomida rápidamente.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 23 de 2013, numeral 3.1.1.10, con el fin de continuar con la aprobación del Inserto versión CCDS-v. 1.0 para el producto de la referencia en las concentraciones de 50 µg, 75 µg y 100 µg.

Mediante radicado 13048389/13048387 del 18/06/2013 se solicita la corrección de las Actas No. 20 de 2013, numeral 3.9.29. y No. 23 de 2013, numeral 3.1.1.10., el nombre del principio activo de Teriflunamida a Teriflunomida

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 23 de 2013, numeral 3.1.1.10., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto versión CCDS-v. 1.0 para el producto de la referencia en las concentraciones de 50 µg, 75 µg y 100 µg.

Asimismo, la Sala aclara el concepto emitido en el Acta No. 23 de 2013, numeral 3.1.1.10., en el sentido de corregir el nombre del principio activo siendo el correcto Teriflunomida y no como aparece en el Acta mencionada.

3.1.1.4. KYNAMRO®

Expediente : 20063278
Radicado : 2013065920
Fecha : 2013/06/18
Interesado : Genzyme de Colombia S.A.
Fabricante : Genzyme Biosurgery.

Composición: Cada mL contiene 200 mg de mipomersen sódico.

Forma farmacéutica: Solución para inyección.

Indicaciones: Kynamro® está indicado como complemento de los medicamentos reductores de lípidos y de la dieta para disminuir el colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), la apolipoproteína B (apo B),

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



el colesterol total (CT) y el colesterol no ligado a lipoproteínas de alta densidad (C-no-HDL) en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo).

Limitaciones de uso

- No se ha establecido la seguridad y la efectividad de Kynamro® en pacientes con hipercolesterolemia que no tengan HFHo.
- No se ha determinado el efecto que tiene Kynamro® sobre la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares.
- No se ha establecido la seguridad y la efectividad de Kynamro® como complemento para el tratamiento de la extracción de LDL. Por ello, no se recomienda el uso de Kynamro® como tratamiento complementario a la extracción de LDL.

Contraindicaciones: Kynamro® está contraindicado en presencia de las siguientes condiciones:

- Insuficiencia hepática moderada o grave (grado B o C en la escala Child-Pugh) o enfermedad hepática activa, incluso incrementos persistentes e injustificados de los niveles séricos de transaminasas.

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del producto.

Precauciones y Advertencias:

Riesgo de hepatotoxicidad:

Kynamro® puede causar incrementos de los niveles de transaminasas y esteatosis hepática, como se describe más abajo. Se desconoce hasta qué punto la esteatosis hepática asociada al tratamiento con Kynamro® fomenta los incrementos de los niveles de transaminasas. Existe preocupación respecto de la posibilidad de que Kynamro® pueda causar esteatohepatitis que progrese a cirrosis con los años. Los ensayos clínicos que sustentan la seguridad y eficacia de Kynamro® en la HFHo es poco probable que pudieran haber detectado este resultado adverso debido a su envergadura y duración.

Incremento de los niveles de transaminasas:

Kynamro® puede causar incrementos de los niveles séricos de transaminasas (alanina aminotransferasa [ALT] y/o aspartato aminotransferasa [AST]). En el estudio clínico, 4 (12%) de los 34 sujetos con HFHo que fueron tratados con Kynamro®, en comparación con el 0% de los 17 sujetos tratados con placebo, experimentaron un incremento del nivel de ALT de ≥ 3 veces el ULN, y 3 (9%)

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



de aquellos que fueron tratados con Kynamro®, en comparación con el 0% tratado con placebo, experimentaron al menos un incremento del nivel de ALT de ≥ 5 veces el ULN.

Medir el perfil hepático completo que incluya ALT, AST, bilirrubina total y fosfatasa alcalina antes de iniciar el tratamiento con Kynamro®. Kynamro® está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, o enfermedad hepática activa, incluso incrementos persistentes e injustificados de los niveles séricos de transaminasas. Si los resultados de los estudios relacionados con el funcionamiento hepático en la visita inicial son anormales, considerar la posibilidad de comenzar a administrar Kynamro® después de un análisis adecuado y una vez que se hayan podido explicar o corregir las anomalías iniciales. Durante el primer año, realizar estudios relacionados con el funcionamiento hepático todos los meses (ALT y AST, como mínimo). Después del primer año, realizar estos estudios al menos cada 3 meses. Interrumpir la administración de Kynamro® en caso de detectar incrementos persistentes o clínicamente significativos.

Si los incrementos de transaminasas están acompañados de síntomas clínicos de lesión hepática (por ej., náuseas, vómitos, dolor abdominal, fiebre, ictericia, letargo, síntomas similares a los de la gripe), incrementos de la bilirrubina de ≥ 2 veces el ULN o enfermedad hepática activa, interrumpir el tratamiento con Kynamro® e identificar la causa probable.

Esteatosis hepática:

Kynamro® incrementa la cantidad de grasa en el hígado (esteatosis) con o sin aumento concomitante de los niveles de transaminasas. La esteatosis hepática es un factor de riesgo para desarrollar enfermedad hepática avanzada, incluso esteatohepatitis y cirrosis. Se desconocen las consecuencias a largo plazo de la esteatosis hepática asociada a la administración de Kynamro®. Durante los ensayos clínicos en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota (FHHe) e hiperlipidemia, el valor de la mediana del incremento absoluto para la cantidad de grasa en el hígado fue del 10% después de 26 semanas de tratamiento, a partir del 0% en la visita inicial, medido mediante resonancia magnética (RM).

El alcohol puede incrementar los niveles de grasa en el hígado y provocar o exacerbar una lesión hepática. Se recomienda que los pacientes que tomen Kynamro® limiten el consumo de alcohol a una bebida alcohólica por día.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se debe tener precaución al tomar Kynamro® junto con otros medicamentos cuyo potencial para provocar hepatotoxicidad se haya comprobado, por ejemplo, isotretinoína, amiodarona, acetaminofeno (>4 g/día durante ≥3 días por semana), metotrexato, tetraciclinas y tamoxifeno. Se desconoce el efecto que tiene la administración concomitante de Kynamro® con otros medicamentos hepatotóxicos. Se puede indicar un control más frecuente de estudios relacionados con el funcionamiento hepático.

El mipomersen no ha sido estudiado en forma concomitante con otros agentes reductores del colesterol LDL que también pueden incrementar la cantidad de grasa en el hígado. Por ello, no se recomienda la administración combinada de dichos agentes.

Reacciones en el lugar de la inyección: Se han informado reacciones en el lugar de la inyección en el 84% de los pacientes que recibieron tratamiento con Kynamro®. Estas reacciones locales incluyeron, mayormente, una o más de las siguientes opciones: eritema, dolor, sensibilidad, prurito e inflamación local. Las reacciones en el lugar de la inyección no se presentan con todas las inyecciones, pero dieron como resultado la interrupción del tratamiento en el 5% de los pacientes en ensayos clínicos combinados de Fase 3. Para minimizar el potencial de reacciones en el lugar de la inyección, se debe seguir la técnica adecuada para la administración subcutánea.

Síntomas similares a los de la gripe:

Se han informado síntomas similares a los de la gripe en el 30% de los pacientes que recibieron Kynamro® e incluyeron una o más de las siguientes opciones: Estado tipo gripal, pirexia, escalofríos, mialgia, artralgia, malestar o fatiga. Los síntomas similares a los de la gripe, que suelen aparecer dentro de los 2 días posteriores a la aplicación de la inyección, no se presentan con todas las inyecciones, pero provocaron la interrupción del tratamiento en el 3% de los pacientes en ensayos clínicos combinados de Fase 3.

Reacciones Adversas: Se han observado las siguientes reacciones adversas importantes y se las describe en detalle en otras secciones de la etiqueta:

Riesgo de hepatotoxicidad

Ensayos clínicos:

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variadas, no se pueden comparar directamente los índices de reacciones adversas observados en ensayos clínicos de un fármaco con los índices en el estudio clínico de otro fármaco y es posible que no reflejen los índices observados en pacientes en práctica clínica.

Los datos de seguridad se basan en los resultados combinados de cuatro ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo, de doble ciego y de Fase 3, que incluyeron un total de 390 pacientes, de los cuales 261 recibieron inyecciones semanales por vía subcutánea de 200 mg de Kynamro® y 129 recibieron placebo durante una mediana de duración del tratamiento de 25 semanas (el rango de edad osciló entre 12 y 81 años, 47% mujeres, 84% caucásicas, 10% de raza negra, 3% asiáticos, 3% otros). Para los 141 participantes que, después, se inscribieron en una extensión abierta del estudio, la duración promedio del tratamiento del estudio, incluso la exposición a Kynamro® en el estudio experimental, fue 19,8 meses y el valor de la mediana fue 18,2 meses. Un total de 41 individuos con HFHo fueron expuestos a Kynamro® durante al menos 6 meses, y 25 fueron expuestos durante al menos 12 meses.

El 18% de los pacientes que recibieron Kynamro® y el 2% de los pacientes que recibieron placebo interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas. Las cinco reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con Kynamro®, las cuales ocasionaron la interrupción del tratamiento y se presentaron a una tasa mayor que con placebo, fueron: Reacciones en el lugar de la inyección (5,0%), incremento del nivel de alanina aminotransferasa (3,4%), síntomas similares a los de la gripe (2,7%), incremento de aspartato aminotransferasa (2,3%) y resultados anormales en las pruebas de función hepática (1,5%).

Reacciones adversas más frecuentes

En la tabla 2, se enumeran las reacciones adversas que se presentaron entre los pacientes combinados de Fase 3 que fueron tratados con Kynamro® con una incidencia que fue, al menos, 2% superior a la que se observó entre los pacientes tratados con placebo, agrupadas según la categoría de sistema corporal y la frecuencia (MedDRA v.13.0). Se observaron tipos y gravedades similares de reacciones adversas en todas las poblaciones que se muestran en esta tabla combinada, incluso el subgrupo de pacientes con HFHo.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

Tabla 2: Resumen de reacciones adversas para los ensayos clínicos combinados, controlados con placebo, de Fase 3

Clasificación por sistema y órgano Término preferido	Grupo de tratamiento	
	KYNAMRO® (%) (N=261)	Placebo (%) (N=129)
Total de pacientes que sufrió eventos	95%	85%
Trastornos cardíacos	9%	6%
Angina de pecho	4%	2%
Palpitaciones	3%	0%
Trastornos gastrointestinales	30%	29%
Náuseas	14%	8%
Vómitos	4%	2%
Dolor abdominal	3%	1%
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	87%	47%
Reacciones en el lugar de la inyección*	84%	33%
Fatiga	15%	8%
Estado tipo gripal	13%	3%
Pirexia	8%	3%
Escalofríos	6%	1%
Edema periférico	5%	2%
Trastornos <u>hepatobiliares</u>	9%	5%
Esteatosis hepática	7%	2%
Exploraciones complementarias	30%	15%
Aumento de la <u>alanina aminotransferasa</u>	10%	1%
Aumento de la <u>aspartato aminotransferasa</u>	6%	2%
Resultados anormales de las pruebas de funcionamiento hepático	5%	1%
Incremento de los niveles de las enzimas hepáticas	3%	1%
Trastornos <u>musculoesqueléticos</u> y del tejido conectivo	26%	26%
Dolor en las extremidades	7%	3%
Dolor <u>musculoesquelético</u>	4%	2%
Trastornos del sistema nervioso	25%	17%
Dolor de cabeza	12%	9%
Trastornos psiquiátricos	10%	3%
Insomnio	3%	1%
Trastornos vasculares	11%	5%
Hipertensión	7%	3%

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



* Los Términos preferidos incluyen: Eritema en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, hematoma en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección, inflamación en el lugar de la inyección, decoloración en el lugar de la inyección, nódulo en el lugar de la inyección, erupción en el lugar de la inyección, aumento de la temperatura en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, enrojecimiento en el lugar de la inyección, edema en el lugar de la inyección, hemorragia en el lugar de la inyección, malestar en el lugar de la inyección, reacción en el lugar de la inyección, pápula en el lugar de la inyección, inflamación en el lugar de la inyección, mácula en el lugar de la inyección, vesículas en el lugar de la inyección, urticaria en el lugar de la inyección

En los ensayos clínicos combinados de Fase 3, se informaron neoplasias (benignas y malignas) en el 4% de los pacientes que recibieron Kynamro® y en el 0% de los pacientes que recibieron placebo. Asimismo, el 9% de los pacientes que recibieron Kynamro® y el 3% de los que recibieron placebo desarrollaron proteinuria de 1 + o más medida mediante tira reactiva al final del estudio.

En una extensión abierta del estudio, se informó un caso de reacción de hipersensibilidad con angioedema y un caso de nefritis glomerular.

Incremento de los niveles de transaminasas

En los ensayos clínicos combinados, controlados con placebo donde se administró Kynamro®, se ha observado un incremento de los niveles séricos de transaminasas, en especial de ALT, como se muestra en la tabla 3. Se informaron niveles elevados de ALT de ≥ 3 veces el ULN en dos oportunidades consecutivas con una diferencia de, al menos, 7 días entre uno y otro en el 8,4% de los pacientes que recibieron Kynamro® (en comparación con el 0% en los pacientes que recibieron placebo), y el 16,5% de los pacientes que recibieron Kynamro® obtuvieron 1 resultado que fue ≥ 3 veces el ULN (en comparación al 0,8% para los pacientes que recibieron placebo). Los niveles elevados de ALT que se observaron en los ensayos clínicos combinados y controlados con placebo, por lo general, estuvieron acompañados de niveles menos elevados de AST y no estuvieron asociados a incrementos de la bilirrubina total, cambios en INR o PTT ni disminución de los niveles de albúmina. Al interrumpir el tratamiento, en los pacientes en quienes se había observado un nivel elevado, los niveles elevados de transaminasas tendieron a regresar a los valores iniciales durante un período de semanas a meses.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

Tabla 3: Resultados de transaminasas para los ensayos clínicos combinados, de Fase 3 y controlados con placebo

Parámetro	Estadística	Kynamro® (%) (N=261)	Placebo (%) (N=129)
Nivel máximo de ALT	Tasa de incidencia, %		
	≥3 veces el ULN y <5 veces el ULN	12%	1%
	≥5 veces el ULN y <10 veces el ULN	3%	0%
	≥10 veces el ULN	1%	0%
ALT	≥3 veces el ULN, dos resultados consecutivos (con una diferencia de, al menos, 7 días entre uno y otro), %	8%	0%
Nivel máximo de AST	Tasa de incidencia, %		
	≥3 veces el ULN y <5 veces el ULN	7%	1%
	≥5 veces el ULN y <10 veces el ULN	3%	0%
	≥10 veces el ULN	0%	0%
AST	≥3 veces el ULN, dos resultados consecutivos (con una diferencia de, al menos, 7 días entre uno y otro), %	4%	0%

Adultos: ALT ULN=41 U/l; AST ULN=34 U/l

Esteatosis hepática

Los incrementos de la cantidad de grasa en el hígado según la medición de la RM fueron superiores en los pacientes que recibieron KYNAMRO® que en los que recibieron placebo. Los datos provenientes de los ensayos clínicos de respaldo de Fase 3 en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota y arteriopatía coronaria y en pacientes con hipercolesterolemia de alto riesgo demostraron, después de 26 semanas de

Esteatosis hepática

Los incrementos de la cantidad de grasa en el hígado según la medición de la RM fueron superiores en los pacientes que recibieron Kynamro® que en los que recibieron placebo. Los datos provenientes de los ensayos clínicos de respaldo de Fase 3 en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota y arteriopatía coronaria y en pacientes con hipercolesterolemia de alto riesgo demostraron, después de 26 semanas de tratamiento, un valor de la mediana para el incremento nominal de la fracción grasa del 9,6%, en relación con el valor inicial, después del tratamiento con Kynamro®, en comparación con un cambio nominal del 0,02% en el grupo que recibía placebo (los incrementos promedio fueron 12,2% con mipomersen en comparación con 0,4% para el placebo). El cambio máximo de la fracción grasa fue del 46% para el grupo que recibía Kynamro® y del 28% para el grupo que recibía placebo. El sesenta y dos por ciento de los pacientes que recibieron Kynamro® desarrollaron un incremento del 5% o más de la cantidad de grasa hepática en comparación con

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



el 8% de los pacientes que recibieron placebo. En general, estos incrementos de la fracción grasa disminuyeron al ser evaluados mediante RM que se realizó 24 semanas después a partir de la suspensión de Kynamro® en el estudio clínico de Fase 3 en pacientes con hipercolesterolemia de alto riesgo. En una extensión abierta del estudio clínico, entre los individuos con una medición en la visita inicial y a los 12 meses o más que recibieron Kynamro®, el 25% presentaron una fracción grasa promedio en el hígado de >20% en, al menos, una oportunidad.

Reacciones en el lugar de la inyección:

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia fueron reacciones en el lugar de la inyección, que se presentaron en el 84% de los pacientes que recibieron Kynamro® en comparación con el 33% de los pacientes tratados con placebo. Las reacciones más frecuentes en el lugar de la inyección fueron eritema (59%), dolor (56%), hematoma (32%), prurito (29%), inflamación (18%) y decoloración (17%). Las reacciones en el lugar de la inyección no se presentaron con todas las inyecciones. Las reacciones en el lugar de la inyección provocaron la interrupción de la administración de Kynamro® en el 5% de los pacientes. Las reacciones de enrojecimiento en el lugar de la inyección, como eritema local, sensibilidad y/o prurito al administrar las inyecciones subsiguientes en lugares donde se habían aplicado inyecciones anteriormente, se observaron en el 8% de los pacientes, y todos ellos estaban recibiendo Kynamro®.

Síntomas similares a los de la gripe:

Se han informado síntomas similares a los de la gripe, que se definen como la presencia de una o más de las siguientes opciones: Estado tipo gripal, pirexia, escalofríos, mialgia, artralgia, malestar o fatiga y que aparecen dentro de los 2 días posteriores a la aplicación de la inyección, con mayor frecuencia en los pacientes que estaban recibiendo Kynamro® (29,9%) en comparación con el placebo (16,3%) en los estudios combinados de Fase 3. Los síntomas similares a la gripe no se presentaron con todas las inyecciones. Los síntomas similares a la gripe provocaron la interrupción de Kynamro® en el 2,7% de los pacientes. En la extensión abierta del estudio clínico, donde todos los pacientes recibieron tratamiento con Kynamro®, el 66% informó síntomas similares a los de la gripe, el 25% interrumpió el tratamiento debido a este tipo de síntomas y el 9% experimentó síntomas graves similares a los de la gripe.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Inmunogenicidad:

En los ensayos clínicos combinados de Fase 3, el 38% de los pacientes que recibían Kynamro® obtuvieron resultados positivos para el desarrollo de anticuerpos contra Kynamro® durante los ensayos de 6 meses de duración. Los resultados de la eficacia en los ensayos clínicos de Fase 3 en pacientes que obtuvieron resultados positivos para el desarrollo de anticuerpos contra Kynamro® fueron similares a los de los pacientes que mantuvieron resultados negativos para el desarrollo de anticuerpos (el cambio promedio del porcentaje de C-LDL a partir del valor inicial fue -32% en los casos con resultado positivo para anticuerpos y -34% en los casos con resultados negativos para anticuerpos). En la extensión abierta del estudio clínico, cerca del 72% de los pacientes que recibieron Kynamro® obtuvieron resultados positivos para el desarrollo de anticuerpos contra Kynamro® (35% con títulos >3200). La incidencia de síntomas similares a los de la gripe y la incidencia de la interrupción de la administración de Kynamro® fueron más altas en los pacientes con resultados positivos para el desarrollo de anticuerpos. Los anticuerpos contra Kynamro® estuvieron asociados a niveles más altos de las concentraciones mínimas del fármaco. La detección de formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de la positividad de anticuerpos (incluido anticuerpo neutralizante) en un ensayo puede ser influenciada por varios factores, entre ellos la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra Kynamro® y la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Dosificación y Grupo Etario:

Información general de posología:

Antes de iniciar el tratamiento con Kynamro®, medir el nivel de transaminasas (ALT, AST), fosfatasa alcalina y bilirrubina total.

La dosis recomendada de Kynamro® es 200 miligramos (mg) una vez por semana mediante inyección subcutánea.

Kynamro® es un medicamento de uso subcutáneo únicamente. No administrar por vía intramuscular ni intravenosa.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La inyección se debe administrar el mismo día todas las semanas, pero si se omite una dosis, se debe aplicar al menos tres días antes de la siguiente dosis semanal

Luego del comienzo del tratamiento con Kynamro®, se deben controlar los niveles de lípidos al menos cada 3 meses durante el primer año. Se puede observar una reducción máxima del C-LDL con el tratamiento con Kynamro® después de aproximadamente 6 meses (en función del tiempo transcurrido hasta alcanzar el estado de equilibrio observado en ensayos clínicos). Los profesionales de atención médica deben evaluar el nivel de C-LDL del paciente después de 6 meses para determinar si la reducción del C-LDL que se alcanzó con Kynamro® es lo suficientemente sólida como para justificar el riesgo potencial de padecer toxicidad hepática.

Administración:

Cada frasco ampolla o jeringa precargada de Kynamro® contiene 200 mg de mipomersen sódico en un volumen sumministrable de 1 mililitro (mL) de solución y solo se los debe utilizar una vez.

Se debe tomar el frasco ampolla o la jeringa precargada de Kynamro® de su almacenamiento en un refrigerador a una temperatura de 2 a 8°C y se debe dejar reposar durante al menos 30 minutos antes de la administración y no más de 60 minutos después de retirar la jeringa del refrigerador.

Se deben examinar visualmente los fármacos de administración por vía parenteral antes de la administración. Si la solución está turbia o contiene partículas visibles, el contenido no debe inyectarse y el producto debe devolverse a la farmacia.

La primera inyección administrada por el paciente o el cuidador debe realizarse bajo las instrucciones y la supervisión de un profesional de atención médica debidamente calificado.

Kynamro® debe inyectarse en el abdomen, la región del muslo o el área exterior de la parte superior del brazo. Kynamro® no debe inyectarse en áreas de enfermedades o lesiones cutáneas activas como quemaduras solares, sarpullido, inflamación, infección cutánea, áreas activas de psoriasis, etc. Las áreas de piel tatuada o con cicatrices también deben evitarse.

Ajustes para pacientes que experimenten un incremento de los niveles de transaminasa

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

La tabla 1 resume las recomendaciones para el control de pacientes que experimenten un incremento en los niveles de transaminasa durante la terapia con Kynamro®

Tabla 1: Control de pacientes con un incremento en los niveles de transaminasa

ALTO AST	RECOMENDACIONES PARA EL CONTROL Y EL TRATAMIENTO*
≥3 veces y <5 veces el ULN	• Confirmar el incremento repitiendo la medición dentro del plazo de una semana. • Si se confirma el incremento, suspender la dosis y realizar más estudios en relación con el hígado si ya no se han realizado (como bilirrubina total, fosfatasa alcalina e INR) y, además, investigar para identificar la causa probable. • Si se vuelve a administrar de KYNAMRO® después de que el nivel de transaminasas regresa a <3 veces el ULN, considerar el control más frecuente de los estudios relacionados con el hígado.
≥5 veces el ULN	• Suspender la dosis y realizar más estudios en relación con el hígado si ya no se han realizado (como bilirrubina total, fosfatasa alcalina e INR) y, además, investigar para identificar la causa probable. • Si se vuelve a administrar KYNAMRO® después de que el nivel de transaminasas regresa a <3 veces el ULN, controlar los estudios relacionados con el hígado con más frecuencia.

* Recomendaciones en función de un ULN de aproximadamente 30 a 40 unidades internacionales/l.

Si el incremento de los niveles de transaminasa está acompañado de síntomas clínicos de lesión hepática (por ej., náuseas, vómitos, dolor abdominal, fiebre, ictericia, letargo o síntomas similares a los de la gripe), incremento del nivel de bilirrubina de ≥2 veces el ULN o enfermedad hepática activa, interrumpir el tratamiento con Kynamro® e investigar para identificar la causa probable.

Formas y Concentración de Dosis:

- Frasco ampolla de un solo uso que contiene 1 ml de una solución translúcida, incolora a color amarillo muy claro de 200 mg/ml.
- Jeringa precargada de un solo uso que contiene 1 ml de una solución translúcida, incolora a color amarillo muy claro de 200 mg/ml.

Vía de Administración: Subcutánea.

Interacciones Medicamentosas:

No se informaron interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes entre Kynamro® y warfarina o entre Kynamro® y simvastatina o ezetimiba. Asimismo, la coadministración de Kynamro® con warfarina no ocasionó una

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



interacción farmacodinámica como se determinó por los valores de INR, APTT y PT.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

Código ATC: C10AX11.

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

- Evaluación Farmacológica.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Solicitud de protección de datos según decreto 2085 de 2002 y declaración como nueva entidad química al principio activo Mipomersen Sódico.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia por cuanto el balance riesgo beneficio es desfavorable, porque presenta efectos adversos que pueden ser graves, como los hepáticos y cardiovasculares. Adicionalmente, la Sala considera que existen alternativas en el mercado para la indicación propuesta.

3.1.2. PRODUCTO NUEVO

3.1.2.1. OVALGISAN®

Expediente : 20054052
Radicado : 2013056982
Fecha : 2013/05/28
Interesado : Colompack S.A.
Fabricante : Colompack S.A.

Composición: Cada ovulo contiene clotrimazol 100 mg.

Forma farmacéutica: Óvulos vaginales.

Indicaciones: Antimicótico de uso vaginal.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento.

Precauciones: Si existe una baja respuesta al clotrimazol debe repetirse los estudios microbiológicos apropiados para confirmar el diagnóstico y excluir a otros agentes patógenos.

Advertencias: No se ha demostrado su inocuidad durante el embarazo, emplear medidas higiénicas complementarias para evitar las reinfecciones.

Dosificación y Grupo Etario: 100 mg por vía vaginal durante 7 días consecutivos.

Vía de Administración: Vaginal.

Interacciones: El clotrimazol por vía vaginal no es muy bien absorbido, por tanto no se espera que se presenten interacciones de relevancia clínica.

Efectos Adversos: Irritación y ardor local.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

Código ATC: G01AF20

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

- Evaluación farmacológica.
- Aprobación para la utilización del excipiente Phitoex-O (con la función tecnológica como humectante), compuesto por:

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe discriminar cada uno de los componentes del excipiente que denominan Phitoex-O y enviar evidencia de la seguridad de cada uno de éstos para el producto de la referencia.

3.1.2.2. BIOCALCIUM ISO

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Expediente : 20063408
Radicado : 2013067527
Fecha : 2013/06/21
Interesado : Tecnoquímicas S.A.
Fabricante : Tecnofar TQ S.A.S

Composición: Carbonato de Calcio 1.668,1 mg, equivalentes a 600 mg de Calcio elemental; Vitamina D3 6,2 mg, equivalentes a 400 UI de Vitamina D; 210 mg de Isoflavonas de soya al 40% equivalentes a 80 mg de isoflavonas activas.

Forma farmacéutica: Polvo efervescente.

Indicaciones: Coadyuvante en el control de los síntomas climatéricos; prevención y tratamiento de la osteoporosis. Alivio de los sofocos (oleadas de calor) que aparecen durante la menopausia como consecuencia de la privación estrogénica.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Hipercalciuria, hipercalcemia. Adminístrese con precaución en pacientes con litiasis renal. Evitar la administración simultánea con fenitoína, fenobarbital y otros preparados que contengan Vitamina D. No está indicado en hipoparatiroidismo. Las sales de calcio están contraindicadas en pacientes con fibrilación ventricular. Las sales de calcio deben ser usadas con precaución en pacientes con sarcoidosis, enfermedades cardíacas o renales y en pacientes que reciben digitálicos. Si se le ha diagnosticado un tumor estrógeno dependiente, consulte a su médico antes de tomar este medicamento. La falta de estudios en mujeres con tumores hormono dependientes desaconsejan su uso en esta población. Por contener aspartame está contraindicado en pacientes con fenilcetonuria. Embarazo y lactancia.

Precauciones: Se debe tener especial precaución en pacientes con sarcoidosis, enfermedad cardíaca o renal, que reciben glucósidos cardíacos y en pacientes con litiasis o insuficiencia renal.

Advertencias: No Informa.

Reacciones Adversas: Puede ser irritante para el tracto gastrointestinal y producir dispepsia, distensión abdominal y constipación. En pacientes que consumen suplementos de Calcio y Vitamina D, se ha reportado la aparición de hipotensión, cefalea, flatulencia, diarrea, náuseas, vómito, hipofosfatemia e

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



hipomagnesemia. En algunos pacientes que reciben altas dosis de Calcio y Vitamina D y/o que cursen con insuficiencia renal, puede presentarse anorexia, coma, confusión, delirium, cefalea, letargia y la aparición del síndrome de Burnett, que consiste en la aparición de insuficiencia renal con hipercalcemia en pacientes con úlcera duodenal, que han sido tratados con grandes cantidades de productos lácteos y Bicarbonato de Sodio.

Dosificación y Grupo Etario: Suministrar 1 sobre con un intervalo de 24 horas.

Vía de Administración: Vía Oral.

Interacciones: Glucósidos cardíacos: Los efectos inotrópicos y tóxicos de los glucósidos cardíacos y el Calcio son sinérgicos y pueden ocurrir arritmias si estos fármacos se dan concomitantemente (particularmente cuando el Calcio se da por vía I.V.). Si es indispensable darlo (hay una clara indicación clínica) puede hacerse suministrando pequeñas cantidades, muy lentamente y controlando estrechamente el ritmo cardíaco.

Tetraciclinas: El Calcio forma con las tetraciclinas unos complejos insolubles que inactivan completamente la acción del antibiótico. Los dos fármacos no pueden darse simultáneamente por vía oral ni pueden mezclarse en soluciones para administración parenteral.

Fenobarbital y fenitoína: Se ha demostrado una interacción importante entre la Vitamina D y la difenilhidantoína o fenobarbital. Se ha informado raquitismo y osteomalacia en los pacientes que reciben terapia anticonvulsivante con estos fármacos, al parecer debido a que tanto la difenilhidantoína como el fenobarbital aceleran el metabolismo de la Vitamina D.

Fluoruros: La administración simultánea de Calcio y fluoruro interfiere en la absorción de ambos iones, puesto que se unen y se precipitan en forma de sales insolubles.

Orlistat: Por el mecanismo de acción del orlistat se pueden disminuir los niveles de Vitamina D al interferir en su absorción.

Bifosfonatos: El Calcio puede interferir en la absorción de los bifosfonatos, al inhibir la absorción de estos en el tracto gastrointestinal; para evitar este efecto se recomienda esperar media hora entre la toma del Calcio y cualquier bifosfonato.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



B-bloqueadores: El Calcio disminuye la efectividad de los beta bloqueadores por un mecanismo de interacción aún desconocido. Se recomienda monitorizar a estos pacientes y ajustar las dosis.

Calcio-antagonistas: El Calcio disminuye los efectos de los Calcio antagonistas, tanto dihidropiridínicos como no dihidropiridínicos, mediante un antagonismo farmacodinámico.

Fosfatos de potasio: El Calcio disminuye los efectos de los fosfatos de potasio de uso intravenoso al producir una unión de cationes a nivel del tracto digestivo.

Levotiroxina: La administración simultánea de las formas orales de Calcio y levotiroxina, disminuye los niveles circulantes de ésta, al inhibir la absorción gastrointestinal; se recomienda tomar un intervalo de al menos dos horas. El consumo de proteínas de Soya puede alterar el comportamiento de la levotiroxina, siendo necesarias dosis mayores para lograr el objetivo terapéutico.

Los antibióticos que tengan acción en el lumen del intestino y puedan alterar la flora bacteriana del paciente, pueden interferir en el metabolismo y la absorción de las Isoflavonas de Soya.

Tamoxifeno: Algunos estudios realizados en animales sugieren que el consumo de altas concentraciones de Isoflavonas de Soya puede interferir con los efectos antitumorales del tamoxifeno.

Warfarina: Existe un reporte de un caso de un paciente que consumía proteínas de Soya estando medicado con Warfarina quien presentó un INR en niveles subterapéuticos, el cual volvió a niveles normales después de dos semanas de suspender el consumo de proteínas de Soya.

Condición de Venta: Venta Libre.

Código ATC: A12AA20 Tracto Alimentario y Metabolismo; Suplementos Minerales.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluación farmacológica e inclusión en normas farmacológicas 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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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

Composición: Carbonato de Calcio 1.668,1 mg, equivalentes a 600 mg de Calcio elemental; Vitamina D3 6,2 mg, equivalentes a 400 UI de Vitamina D; 210 mg de Isoflavonas de soya al 40% equivalentes a 80 mg de isoflavonas activas.

Forma farmacéutica: Polvo efervescente.

Indicaciones: Coadyuvante en el control de los síntomas climatéricos; prevención y tratamiento de la osteoporosis. Alivio de los sofocos (oleadas de calor) que aparecen durante la menopausia como consecuencia de la deprivación estrogénica.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Hipercalciuria, hipercalcemia. Adminístrese con precaución en pacientes con litiasis renal. Evitar la administración simultánea con fenitoína, fenobarbital y otros preparados que contengan Vitamina D. No está indicado en hipoparatiroidismo. Las sales de calcio están contraindicadas en pacientes con fibrilación ventricular. Las sales de calcio deben ser usadas con precaución en pacientes con sarcoidosis, enfermedades cardíacas o renales y en pacientes que reciben digitálicos. Si se le ha diagnosticado un tumor estrógeno dependiente, consulte a su médico antes de tomar este medicamento. La falta de estudios en mujeres con tumores hormono dependientes desaconsejan su uso en esta población. Por contener aspartame está contraindicado en pacientes con fenilcetonuria. Embarazo y lactancia.

Precauciones: Se debe tener especial precaución en pacientes con sarcoidosis, enfermedad cardíaca o renal, que reciben glucósidos cardíacos y en pacientes con litiasis o insuficiencia renal.

Advertencias: No Informa.

Reacciones Adversas: Puede ser irritante para el tracto gastrointestinal y producir dispepsia, distensión abdominal y constipación. En pacientes que consumen suplementos de Calcio y Vitamina D, se ha reportado la aparición de hipotensión, cefalea, flatulencia, diarrea, náuseas, vómito,

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



hipofosfatemia e hipomagnesemia. En algunos pacientes que reciben altas dosis de Calcio y Vitamina D y/o que cursen con insuficiencia renal, puede presentarse anorexia, coma, confusión, delirium, cefalea, letargia y la aparición del síndrome de Burnett, que consiste en la aparición de insuficiencia renal con hipercalcemia en pacientes con úlcera duodenal, que han sido tratados con grandes cantidades de productos lácteos y Bicarbonato de Sodio.

Dosificación y Grupo Etario: Suministrar 1 sobre con un intervalo de 24 horas.

Vía de Administración: Vía Oral.

Interacciones: Glucósidos cardiacos: Los efectos inotrópicos y tóxicos de los glucósidos cardiacos y el Calcio son sinérgicos y pueden ocurrir arritmias si estos fármacos se dan concomitantemente (particularmente cuando el Calcio se da por vía I.V.). Si es indispensable darlo (hay una clara indicación clínica) puede hacerse suministrando pequeñas cantidades, muy lentamente y controlando estrechamente el ritmo cardiaco.

Tetraciclinas: El Calcio forma con las tetraciclinas unos complejos insolubles que inactivan completamente la acción del antibiótico. Los dos fármacos no pueden darse simultáneamente por vía oral ni pueden mezclarse en soluciones para administración parenteral.

Fenobarbital y fenitoína: Se ha demostrado una interacción importante entre la Vitamina D y la difenilhidantoína o fenobarbital. Se ha informado raquitismo y osteomalacia en los pacientes que reciben terapia anticonvulsivante con estos fármacos, al parecer debido a que tanto la difenilhidantoína como el fenobarbital aceleran el metabolismo de la Vitamina D.

Fluoruros: La administración simultánea de Calcio y fluoruro interfiere en la absorción de ambos iones, puesto que se unen y se precipitan en forma de sales insolubles.

Orlistat: Por el mecanismo de acción del orlistat se pueden disminuir los niveles de Vitamina D al interferir en su absorción.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Bifosfonatos: El Calcio puede interferir en la absorción de los bifosfonatos, al inhibir la absorción de estos en el tracto gastrointestinal; para evitar este efecto se recomienda esperar media hora entre la toma del Calcio y cualquier bifosfonato.

β -bloqueadores: El Calcio disminuye la efectividad de los β -bloqueadores por un mecanismo de interacción aún desconocido. Se recomienda monitorizar a estos pacientes y ajustar las dosis.

Calcio-antagonistas: El Calcio disminuye los efectos de los Calcio antagonistas, tanto dihidropiridínicos como no dihidropiridínicos, mediante un antagonismo farmacodinámico.

Fosfatos de potasio: El Calcio disminuye los efectos de los fosfatos de potasio de uso intravenoso al producir una unión de cationes a nivel del tracto digestivo.

Levotiroxina: La administración simultánea de las formas orales de Calcio y levotiroxina, disminuye los niveles circulantes de ésta, al inhibir la absorción gastrointestinal; se recomienda tomar un intervalo de al menos dos horas. El consumo de proteínas de Soya puede alterar el comportamiento de la levotiroxina, siendo necesarias dosis mayores para lograr el objetivo terapéutico.

Los antibióticos que tengan acción en el lumen del intestino y puedan alterar la flora bacteriana del paciente, pueden interferir en el metabolismo y la absorción de las Isoflavonas de Soya.

Tamoxifeno: Algunos estudios realizados en animales sugieren que el consumo de altas concentraciones de Isoflavonas de Soya puede interferir con los efectos antitumorales del tamoxifeno.

Warfarina: Existe un reporte de un caso de un paciente que consumía proteínas de Soya estando medicado con Warfarina quien presentó un INR en niveles subterapéuticos, el cual volvió a niveles normales después de dos semanas de suspender el consumo de proteínas de Soya.

Condición de Venta: Venta Libre.

Código ATC: A12AA20 Tracto Alimentario y Metabolismo; Suplementos Minerales.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Norma farmacológica: 8.2.6.0.N20 y 21.4.2.3.N50

3.1.3. PRODUCTOS BIOLÓGICOS

3.1.3.1. ACTEMRA®

Expediente : 20062328
Radicado : 2013054539
Fecha : 2013/05/22
Interesado : Productos Roche S.A.
Fabricante : Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co KG.

Composición: Cada jeringa prellena con 0.9 mL contiene 162 mg de tocilizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: El tocilizumab está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) moderada o activa grave en pacientes adultos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al tocilizumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

- Infecciones:

En pacientes tratados con inmunodepresores, el tocilizumab inclusive, se han descrito infecciones graves, a veces con un desenlace. El tratamiento con tocilizumab no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas. Si un paciente contrae una infección grave, debe suspenderse la administración de tocilizumab hasta que la infección esté controlada. Los profesionales sanitarios deben ser prudentes ante la posibilidad de utilizar tocilizumab en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con enfermedades subyacentes (como diverticulitis o diabetes) que puedan predisponerlos a padecer infecciones.

Se recomienda estar alerta para detectar las infecciones graves en pacientes que reciban tratamientos biológicos para la AR, la AIJp o la AIJs moderada o grave, dado que pueden disminuir los signos y síntomas de inflamación aguda debido a la supresión de los reactantes de fase aguda. Se indicará a los

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



pacientes o padres/tutores de menores con AIJp o AIJs que contacten inmediatamente con el profesional sanitario que los atiende si aparece cualquier síntoma indicativo de infección, con el fin de conseguir una evaluación rápida y administrar el tratamiento apropiado.

- Complicaciones de una diverticulitis:

Se han notificado episodios de perforación diverticular como complicación de una diverticulitis en pacientes con AR. El tocilizumab debe usarse con cautela en pacientes con antecedentes de úlcera intestinal o diverticulitis. Los pacientes con síntomas potencialmente indicativos de diverticulitis complicada, como dolor abdominal, deben someterse a un pronto examen para la detección temprana de una posible perforación gastrointestinal.

- Tuberculosis:

Como se recomienda en otros tratamientos biológicos de la AR, la AIJs o la AIJp, antes de la administración de tocilizumab debe realizarse a los pacientes una prueba de infección tuberculosa latente. Los pacientes con tuberculosis latente deben recibir tratamiento antimicrobacteriano convencional antes de iniciar la administración de tocilizumab.

- Vacunas:

No deben administrarse vacunas vivas ni vivas atenuadas durante el tratamiento con tocilizumab, ya que no se ha determinado la seguridad clínica. No se conocen datos sobre transmisión secundaria de infecciones de personas que hayan recibido vacunas vivas a pacientes en tratamiento con tocilizumab. Se recomienda que, en la medida de lo posible, todos los pacientes, sobre todo los que padecen AIJs o AIJp, estén al día con todas sus vacunas, de acuerdo con las directrices actuales sobre inmunización (vacunación), antes de que comience el tratamiento con tocilizumab. El intervalo de tiempo entre una vacuna viva y el inicio de la administración de tocilizumab debe respetar las directrices actuales sobre vacunación en lo que respecta a fármacos inmunodepresores.

- Reacciones de hipersensibilidad:

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia con desenlace fatal, en asociación con la infusión de tocilizumab. Tras la comercialización se han descrito episodios de hipersensibilidad y anafilaxia

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



graves, incluidos algunos casos de desenlace fatal, en pacientes que habían recibido diversas dosis de tocilizumab, con o sin tratamientos concomitantes de la artritis, premedicación y/o una reacción previa de hipersensibilidad. En algún caso, estos acontecimientos adversos se han producido ya con la primera infusión de tocilizumab. Debe estar disponible el tratamiento adecuado para el uso inmediato en caso de reacción anafiláctica durante la administración de tocilizumab. En caso de reacción anafiláctica o de otras reacciones alérgicas graves, se detendrá inmediatamente la administración de tocilizumab y se suspenderá su uso definitivamente.

- Hepatopatía activa e insuficiencia hepática:

El tratamiento con tocilizumab, particularmente si se administra metotrexato a la vez, puede asociarse a aumentos de las transaminasas hepáticas; por ello, se requiere especial precaución ante la administración a pacientes con una hepatopatía activa o insuficiencia hepática.

- Reactivación vírica:

Se ha descrito reactivación vírica (p. ej.: virus de la hepatitis B) con tratamientos biológicos de la AR. En los estudios clínicos de tocilizumab se excluyó a los pacientes con un resultado positivo en las pruebas de cribado de hepatitis.

- Trastornos desmielinizantes:

Los médicos deben estar atentos a posibles síntomas de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central de nueva aparición. Actualmente se desconoce el potencial de desmielinización central por el tocilizumab.

Pruebas de laboratorio:

- Neutropenia:

El tratamiento con tocilizumab se ha asociado con un aumento de la incidencia de neutropenia. La neutropenia relacionada con el tratamiento no se acompañó de infección grave en los estudios clínicos.

Se procederá con especial cautela cuando se considere el tratamiento con tocilizumab de pacientes con cifras bajas de neutrófilos, por ejemplo con un RAN $< 2 \times 10^9/l$. No se recomienda el tratamiento de pacientes con un RAN

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



$< 0,5 \times 10^9/l$.

La cifra de neutrófilos en la AR debe controlarse a las 4 – 8 semanas de iniciado el tratamiento y posteriormente según las buenas prácticas clínicas. Para las modificaciones posológicas recomendadas según los resultados analíticos del RAN. En la AIJp y la AIJs, el recuento de neutrófilos debe controlarse en el momento de la segunda infusión y posteriormente según las buenas prácticas clínicas.

- Trombocitopenia:

El tratamiento con tocilizumab se ha asociado con una reducción del número de plaquetas. La reducción del recuento plaquetario relacionada con el tratamiento no se acompañó de episodios graves de hemorragia en los estudios clínicos.

Se procederá con especial cautela cuando se considere el tratamiento con tocilizumab de pacientes con un recuento plaquetario $< 100 \times 10^3/\mu l$. No se recomienda el tratamiento de pacientes con un recuento plaquetario $< 50 \times 10^3/\mu l$.

La cifra de plaquetas en la AR debe controlarse a las 4 – 8 semanas de iniciado el tratamiento y posteriormente según las buenas prácticas clínicas. Para las modificaciones posológicas recomendadas según el recuento plaquetario. En la AIJp y la AIJs, la cifra de plaquetas debe controlarse en el momento de la segunda infusión y posteriormente según las buenas prácticas clínicas.

- Elevación de las transaminasas hepáticas:

En los estudios clínicos se han observado aumentos leves y moderados de las transaminasas hepáticas durante el tratamiento con tocilizumab sin progresión a lesión hepática. La frecuencia de estos aumentos fue mayor cuando se utilizaron medicamentos potencialmente hepatotóxicos (p. ej.: MTX) en combinación con tocilizumab.

Se procederá con especial cautela cuando se considere el tratamiento con tocilizumab de pacientes con las transaminasas ALAT o ASAT elevadas > 1.5 veces el LSN. En los pacientes con valores de ALAT o ASAT > 5 veces el LSN no está recomendado el tratamiento.

Las cifras de ALAT y ASAT deben controlarse en la AR a las 4 – 8 semanas de iniciado el tratamiento y posteriormente según las buenas prácticas clínicas.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Para las modificaciones posológicas recomendadas según las cifras de transaminasas, véase el apartado 2.2 Posología y forma de administración. En la AIJp y la AIJs, las cifras de ALAT y ASAT deben controlarse en el momento de la segunda infusión y posteriormente según las buenas prácticas clínicas.

Parámetros lipídicos:

Se han observado aumentos de parámetros lipídicos como colesterol total, triglicéridos o colesterol ligado a las LDL (lipoproteínas de baja densidad).

Los parámetros lipídicos deben evaluarse en la AR, la AIJp y la AIJs a las 4 – 8 semanas de iniciado el tratamiento con tocilizumab. En caso de hiperlipidemia, se tomarán las medidas pertinentes según las directrices clínicas locales.

Embarazo:

No hay datos adecuados sobre la utilización del tocilizumab en mujeres embarazadas. Un estudio en monas no reveló ningún potencial dismorfogénico, pero arrojó un número mayor de abortos espontáneos/muertes embrionofetales con una dosis alta. No se conoce la relevancia de estos datos para el ser humano.

No debe utilizarse el tocilizumab durante el embarazo, salvo que haya una clara necesidad médica.

Lactancia:

No se sabe si el tocilizumab pasa a la leche materna. Aunque se secretan inmunoglobulinas endógenas del isotipo IgG en la leche materna, la absorción sistémica de tocilizumab a través del amamantamiento es improbable, ya que estas proteínas son rápidamente degradadas por proteólisis en el tubo digestivo. La decisión entre continuar o suspender la lactancia materna y continuar o suspender el tratamiento con tocilizumab debe tomarse teniendo en cuenta la importancia de la lactancia materna para el niño y el beneficio esperado del tratamiento con tocilizumab para la madre.

Dosificación y Grupo Etario: La formulación SC de tocilizumab es administrada con una JP+DSA de un solo uso o una pluma precargada. La primera inyección debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un profesional de la salud calificado. Los sitios recomendados para la inyección (abdomen, muslo y antebrazo) deben ser rotados y las inyecciones nunca deben darse en lunares, cicatrices, o áreas donde la piel esté sensible, herida, roja, dura o no intacta.

Artritis reumatoide [formulaciones IV y SC]

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Régimen de dosificación intravenoso:

La dosis recomendada de tocilizumab para pacientes adultos es de 8 mg/kg una vez cada cuatro semanas en infusión I.V. El tocilizumab puede utilizarse solo o en combinación con MTX y/u otros FAME.

Para las personas que pesen más de 100 kg no se recomiendan dosis superiores a 800 mg por infusión.

La formulación IV de tocilizumab no está destinada para administración subcutánea.

Régimen de dosificación subcutáneo:

La dosis recomendada para tocilizumab en pacientes adultos es 162 mg una vez por semana como inyección subcutánea. Tocilizumab puede usarse solo o en combinación con MTX y/u otros FAME.

Los pacientes en transición de terapia con tocilizumab IV a administración SC deben administrar la primera dosis SC en el momento del siguiente esquema de dosis IV bajo la supervisión de un profesional de la salud calificado.

La formulación SC de tocilizumab no está destinada para administración IV.

Evalúe la idoneidad del paciente para el uso SC en casa e instruya a los pacientes para informar a un profesional de la salud si experimentan síntomas de reacción alérgica antes de la administración de la siguiente dosis. Los pacientes deben buscar atención médica inmediata en caso de presentar síntomas de reacciones alérgicas graves.

Vía de administración: Subcutánea.

Interacciones: En los análisis de farmacéutica poblacional no se detectó ningún efecto del MTX, los antiinflamatorios no esteroides (AINE) o los corticosteroides en el aclaramiento del tocilizumab.

La coadministración de una dosis única de 10 mg/kg de tocilizumab con 10 – 25 mg de MTX una vez por semana no tuvo ningún efecto clínicamente importante en la exposición al MTX.

No se ha estudiado el tocilizumab en combinación con otros FAME biológicos.

Las citocinas que estimulan la inflamación crónica, como la IL-6, inhiben la expresión de las enzimas del CYP450. Por tanto, la administración de un potente inhibidor de las citocinas, como el tocilizumab, puede invertir la expresión del CYP450.

Estudios *in vitro* con hepatocitos cultivados del ser humano han demostrado

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



que la IL-6 reduce la expresión enzimática de CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. El tocilizumab normaliza la expresión de estas enzimas.

El efecto del tocilizumab en las enzimas CYP (salvo CYP2C19 y CYP2D6) reviste importancia clínica en el caso de los sustratos de CYP450 con un índice terapéutico estrecho y/o cuando la dosis se ajuste individualmente.

En un estudio en pacientes con AR, las cifras de simvastatina (CYP3A4) habían disminuido en un 57% una semana después de una dosis única de tocilizumab hasta unos valores similares o ligeramente superiores a los de sujetos sanos.

Cuando se empieza o detenga un tratamiento con tocilizumab, a los pacientes que reciban medicamentos en dosis ajustadas individualmente y metabolizados por CYP3A4, CYP1A2 o CYP2C9 (p. ej.: atorvastatina, bloqueadores de los canales del calcio, teofilina, warfarina, fenitoína, ciclosporina y benzodiacepinas) se los mantendrá vigilados, puesto que podría ser necesario ajustar la dosis de dichos medicamentos para mantener su efecto terapéutico. Dada su larga semivida de eliminación ($t_{1/2}$), el efecto del tocilizumab en la actividad enzimática del CYP450 puede mantenerse durante varias semanas después de retirado el tratamiento.

Efectos adversos:

Artritis reumatoide:

Pacientes tratados con tocilizumab intravenoso:

La seguridad del tocilizumab se ha estudiado en 5 estudios de fase III controlados y con doble enmascaramiento (doble ciego) y en sus periodos de extensión.

La población global de control comprende a todos los pacientes de las fases con doble enmascaramiento de cada estudio central desde la aleatorización hasta el primer cambio de régimen terapéutico o hasta alcanzarse dos años. El periodo controlado en 4 estudios fue de 6 meses, y en 1, de hasta 2 años. En los estudios controlados con doble enmascaramiento, 774 pacientes recibieron 4 mg/kg de tocilizumab en combinación con MTX, 1870 recibieron 8 mg/kg de tocilizumab en combinación con MTX/otro FAME y 288 recibieron 8 mg/kg de tocilizumab en monoterapia.

La población global de exposición comprende a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de tocilizumab en el periodo controlado con doble enmascaramiento o en la fase de extensión no enmascarada de los estudios. De los 4009 pacientes, 3577 recibieron tratamiento durante un

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

mínimo de 6 meses; 3.296, durante un mínimo de un año; 2806, durante un mínimo de 2 años, y 1222, durante 3 años.

Las RA se enumeran según la importancia clínica para el paciente. Definición de la frecuencia de las RA: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 1: Resumen de las RA en pacientes con artritis reumatoide que recibieron tocilizumab en monoterapia o en combinación con metotrexato u otro FAME en la población global de control

Por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Infecciones e infestaciones	Infección respiratoria alta	Celulitis, herpes simple bucal, herpes zóster	Diverticulitis
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, úlceras bucales, gastritis	Estomatitis, úlcera gástrica
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción, prurito, urticaria	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, mareos	
Exploraciones complementarias		Elevación de las aminotransferasas hepáticas, aumento del peso	Elevación de la bilirrubina total
Trastornos vasculares		Hipertensión	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucocitopenia, neutropenia	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipercolesterolemia	Hipertrigliceridemia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Edema periférico, reacciones de hipersensibilidad	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, disnea	
Trastornos oculares		Conjuntivitis	
Trastornos renales			Nefrolitiasis
Trastornos endocrinos			Hipotiroidismo

Infecciones:

En los ensayos clínicos controlados de 6 meses, la tasa de todas las infecciones notificadas con el tratamiento de 8 mg/kg de tocilizumab + FAME fue de 127 episodios por 100 años-paciente frente a 112 episodios por 100 años-paciente en el grupo de placebo + FAME. En la población global de exposición, la tasa de infección con el tocilizumab fue de 108 episodios por 100 años-paciente de exposición.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En los ensayos clínicos controlados de 6 meses, la tasa de infecciones graves (bacterianas, víricas y fúngicas) con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME fue de 5.3 episodios por 100 años-paciente de exposición frente a 3.9 episodios por 100 años-paciente de exposición en el grupo que había recibido placebo + FAME. En el estudio de la monoterapia, la tasa de infecciones graves fue de 3.6 episodios por 100 años-paciente de exposición en el grupo de tocilizumab y de 1.5 episodios por 100 años-paciente de exposición en el del MTX.

En la población global de exposición, la tasa de infecciones graves fue de 4.7 episodios por 100 años-paciente. Las infecciones graves –algunas con un desenlace fatal– notificadas consistieron en neumonía, celulitis, Herpes zóster, gastroenteritis, diverticulitis, septicemia y artritis bacteriana. También se describieron infecciones oportunistas.

Perforación gastrointestinal:

Durante los estudios clínicos controlados de 6 meses, la tasa global de perforación gastrointestinal con tocilizumab fue de 0.26 episodios por 100 años-paciente. En la población global de exposición, la tasa global de perforación gastrointestinal fue de 0.28 episodios por 100 años-paciente.

Las notificaciones de perforación gastrointestinal con tocilizumab se describieron principalmente como complicaciones de una diverticulitis e incluían peritonitis purulenta generalizada, perforación gastrointestinal baja, fístula y absceso.

Reacciones a la infusión:

En los estudios clínicos controlados de 6 meses se registraron acontecimientos adversos asociados con la infusión (determinados acontecimientos ocurridos durante la infusión o dentro de las 24 horas siguientes) en el 6.9% de los pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME y en el 5.1% de los que habían recibido placebo + FAME. Los acontecimientos notificados durante la infusión fueron fundamentalmente episodios de hipertensión; los notificados dentro de las 24 horas siguientes a la infusión consistieron en cefalea y reacciones cutáneas (erupción, urticaria). Estos acontecimientos no fueron limitantes del tratamiento.

La tasa de anafilaxia (observada en un total de 6/3778 pacientes) fue varias veces más alta en el grupo de 4 mg/kg que en el de 8 mg/kg. En 13 de los 3778 pacientes (0,3%) tratados con tocilizumab en los ensayos clínicos controlados y no enmascarados se notificaron reacciones alérgicas clínicamente importantes asociadas con el tocilizumab que exigieron suspender

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



el tratamiento. Estas reacciones se observaron generalmente durante las infusiones segunda a quinta de tocilizumab.

Inmunogenicidad:

En los ensayos clínicos controlados de 6 meses se determinó la presencia de anticuerpos antitocilizumab en 2876 pacientes. Se detectaron anticuerpos en 46 de ellos (1.6%), de los que 5 sufrieron una reacción alérgica médicamente importante que condujo a la retirada de la medicación. Treinta pacientes (1.1%) desarrollaron anticuerpos neutralizantes.

Monoterapia: Tocilizumab frente a adalimumab

En un estudio con doble enmascaramiento y de grupos paralelos de 24 semanas (monoterapia con tocilizumab en una dosis de 8 mg/kg I.V. cada 4 semanas [n=162] en comparación con adalimumab en una dosis de 40 mg por vía subcutánea (s.c.) cada 2 semanas [n=162]), el perfil general de acontecimientos clínicos adversos fue similar con uno y otro fármaco. La proporción de pacientes con acontecimientos adversos graves estaba equilibrada entre los grupos de tratamiento (tocilizumab: 11,7%, adalimumab: 9,9%), siendo las infecciones el acontecimiento adverso más frecuente (3,1% en uno y otro grupo). Ambos tratamientos indujeron el mismo tipo de cambios analíticos (descenso de las cifras de neutrófilos y plaquetas, elevación de ALAT, ASAT y lípidos), pero la magnitud de los cambios y la frecuencia de anomalías pronunciadas fueron mayores con tocilizumab que con adalimumab. Cuatro (2,5%) pacientes del grupo de tocilizumab y dos (1,2%) del de adalimumab experimentaron descensos del recuento de neutrófilos de grado 3 o 4 según los criterios CTC (criterios comunes de toxicidad). Once (6,8%) pacientes del grupo de tocilizumab y cinco (3,1%) del de adalimumab experimentaron elevaciones de ALAT de grado 2 o superior según los criterios CTC. El aumento medio de las LDL desde los valores basales fue de 0,64 mmol/l (25 mg/dl) en el grupo de tocilizumab y de 0,19 mmol/l (7 mg/dl) en el de adalimumab.

El perfil de seguridad observado en el grupo de tocilizumab concordaba con el ya conocido del fármaco y no se observaron nuevas reacciones adversas o inesperadas (v. Tabla 1).

Pacientes tratados con tocilizumab subcutáneo:

La seguridad de tocilizumab subcutáneo en AR fue estudiada en SC-I. El estudio comparó la eficacia y seguridad de 162 mg de tocilizumab administrados cada semana SC versus 8 mg/kg IV en 1262 pacientes adultos con AR. Todos los pacientes en el estudio habían sido previamente tratados

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



con FAME. La seguridad e inmunogenicidad observadas para tocilizumab administrado SC fue consistente con el perfil de seguridad conocido de tocilizumab IV y no se observaron reacciones adversas nuevas o inesperadas (ver tabla 1). Una mayor frecuencia reacciones en el sitio de inyección se observó en los brazos SC comparado con las inyecciones SC placebo en los brazos IV.

Reacciones en el sitio de inyección:

Durante el periodo controlado de 6 meses, en SC-I, la frecuencia de reacciones adversas en el sitio de inyección fue 10.1% (64/631) y 2.4% (15/631) para inyecciones semanales de tocilizumab SC y placebo SC (grupo IV), respectivamente. Estas reacciones en el sitio de inyección (incluyendo eritema, prurito, dolor y hematoma) fueron leves a moderadas en severidad. La mayoría se resolvieron sin ningún tratamiento y ninguna necesidad de suspender el producto.

Inmunogenicidad:

En SC-I, un total de 625 pacientes tratados con 162 mg de tocilizumab semanalmente, fueron evaluados para anticuerpos anti-tocilizumab en el 6 mes del periodo controlado. Cinco pacientes (0.8%) desarrollaron anticuerpos positivos anti-tocilizumab; de estos, todos desarrollaron anticuerpos neutralizantes anti-tocilizumab.

Un total de 1454 pacientes todos expuestos a tocilizumab SC, han sido evaluados para los anticuerpos anti-tocilizumab, trece pacientes (0,9%) desarrollaron anticuerpos anti-tocilizumab positivos, y de estos 12 pacientes (0,8%) desarrollaron anticuerpos anti-tocilizumab neutralizantes.

No se observó correlación entre el desarrollo de anticuerpos y la respuesta clínica o los efectos adversos.

Condición de venta: Venta bajo fórmula médica.

Código ATC: L04AC07.

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.

- Nueva formulación para la administración subcutánea en la concentración de 162 mg/ 0.9 mL

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Nuevas presentaciones de envase: Jeringa prellenada y plumas precargadas - Autoinyector
- Indicaciones
- Inserto versión diciembre de 2012.
- Información para prescribir versión diciembre de 2012.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, incluidos estudios clínicos, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar la nueva formulación para la administración subcutánea en la concentración de 162 mg/0.9 mL y las nuevas presentaciones de envase: Jeringa prellenada y plumas precargadas - Autoinyector

Asimismo, el interesado debe ajustarse a la indicación aprobada por la sala en el Acta No. 10 de 2013, en el sentido de que se utilizará en aquellos casos con respuesta inadecuada a metotrexate.

Composición: Cada jeringa prellena con 0.9 mL contiene 162 mg de tocilizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al tocilizumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

- **Infecciones:**

En pacientes tratados con inmunodepresores, el tocilizumab inclusive, se han descrito infecciones graves, a veces con un desenlace. El tratamiento con tocilizumab no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas. Si un paciente contrae una infección grave, debe suspenderse la administración de tocilizumab hasta que la infección esté controlada. Los profesionales sanitarios deben ser prudentes ante la posibilidad de utilizar tocilizumab en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con enfermedades subyacentes (como diverticulitis o diabetes) que puedan predisponerlos a padecer infecciones.

Se recomienda estar alerta para detectar las infecciones graves en pacientes que reciban tratamientos biológicos para la AR, la AIJp o la

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



AIJs moderada o grave, dado que pueden disminuir los signos y síntomas de inflamación aguda debido a la supresión de los reactantes de fase aguda. Se indicará a los pacientes o padres/tutores de menores con AIJp o AIJs que contacten inmediatamente con el profesional sanitario que los atiende si aparece cualquier síntoma indicativo de infección, con el fin de conseguir una evaluación rápida y administrar el tratamiento apropiado.

- **Complicaciones de una diverticulitis:**

Se han notificado episodios de perforación diverticular como complicación de una diverticulitis en pacientes con AR. El tocilizumab debe usarse con cautela en pacientes con antecedentes de úlcera intestinal o diverticulitis. Los pacientes con síntomas potencialmente indicativos de diverticulitis complicada, como dolor abdominal, deben someterse a un pronto examen para la detección temprana de una posible perforación gastrointestinal.

- **Tuberculosis:**

Como se recomienda en otros tratamientos biológicos de la AR, la AIJs o la AIJp, antes de la administración de tocilizumab debe realizarse a los pacientes una prueba de infección tuberculosa latente. Los pacientes con tuberculosis latente deben recibir tratamiento antimicobacteriano convencional antes de iniciar la administración de tocilizumab.

- **Vacunas:**

No deben administrarse vacunas vivas ni vivas atenuadas durante el tratamiento con tocilizumab, ya que no se ha determinado la seguridad clínica.

No se conocen datos sobre transmisión secundaria de infecciones de personas que hayan recibido vacunas vivas a pacientes en tratamiento con tocilizumab.

Se recomienda que, en la medida de lo posible, todos los pacientes, sobre todo los que padecen AIJs o AIJp, estén al día con todas sus vacunas, de acuerdo con las directrices actuales sobre inmunización (vacunación), antes de que comience el tratamiento con tocilizumab. El intervalo de tiempo entre una vacuna viva y el inicio de la administración de tocilizumab debe respetar las directrices actuales sobre vacunación en lo que respecta a fármacos inmunodepresores.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- **Reacciones de hipersensibilidad:**

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia con desenlace fatal, en asociación con la infusión de tocilizumab. Tras la comercialización se han descrito episodios de hipersensibilidad y anafilaxia graves, incluidos algunos casos de desenlace fatal, en pacientes que habían recibido diversas dosis de tocilizumab, con o sin tratamientos concomitantes de la artritis, premedicación y/o una reacción previa de hipersensibilidad. En algún caso, estos acontecimientos adversos se han producido ya con la primera infusión de tocilizumab. Debe estar disponible el tratamiento adecuado para el uso inmediato en caso de reacción anafiláctica durante la administración de tocilizumab. En caso de reacción anafiláctica o de otras reacciones alérgicas graves, se detendrá inmediatamente la administración de tocilizumab y se suspenderá su uso definitivamente.

- **Hepatopatía activa e insuficiencia hepática:**

El tratamiento con tocilizumab, particularmente si se administra metotrexato a la vez, puede asociarse a aumentos de las transaminasas hepáticas; por ello, se requiere especial precaución ante la administración a pacientes con una hepatopatía activa o insuficiencia hepática.

- **Reactivación vírica:**

Se ha descrito reactivación vírica (p. ej.: virus de la hepatitis B) con tratamientos biológicos de la AR. En los estudios clínicos de tocilizumab se excluyó a los pacientes con un resultado positivo en las pruebas de cribado de hepatitis.

- **Trastornos desmielinizantes:**

Los médicos deben estar atentos a posibles síntomas de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central de nueva aparición. Actualmente se desconoce el potencial de desmielinización central por el tocilizumab.

Pruebas de laboratorio:

- **Neutropenia:**

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



El tratamiento con tocilizumab se ha asociado con un aumento de la incidencia de neutropenia. La neutropenia relacionada con el tratamiento no se acompañó de infección grave en los estudios clínicos.

Se procederá con especial cautela cuando se considere el tratamiento con tocilizumab de pacientes con cifras bajas de neutrófilos, por ejemplo con un RAN $< 2 \times 10^9/l$. No se recomienda el tratamiento de pacientes con un RAN $< 0,5 \times 10^9/l$.

La cifra de neutrófilos en la AR debe controlarse a las 4 – 8 semanas de iniciado el tratamiento y posteriormente según las buenas prácticas clínicas. Para las modificaciones posológicas recomendadas según los resultados analíticos del RAN. En la AIJp y la AIJs, el recuento de neutrófilos debe controlarse en el momento de la segunda infusión y posteriormente según las buenas prácticas clínicas.

- Trombocitopenia:

El tratamiento con tocilizumab se ha asociado con una reducción del número de plaquetas. La reducción del recuento plaquetario relacionada con el tratamiento no se acompañó de episodios graves de hemorragia en los estudios clínicos.

Se procederá con especial cautela cuando se considere el tratamiento con tocilizumab de pacientes con un recuento plaquetario $< 100 \times 10^3/\mu l$. No se recomienda el tratamiento de pacientes con un recuento plaquetario $< 50 \times 10^3/\mu l$.

La cifra de plaquetas en la AR debe controlarse a las 4 – 8 semanas de iniciado el tratamiento y posteriormente según las buenas prácticas clínicas. Para las modificaciones posológicas recomendadas según el recuento plaquetario.

En la AIJp y la AIJs, la cifra de plaquetas debe controlarse en el momento de la segunda infusión y posteriormente según las buenas prácticas clínicas.

- Elevación de las transaminasas hepáticas:

En los estudios clínicos se han observado aumentos leves y moderados de las transaminasas hepáticas durante el tratamiento con tocilizumab sin progresión a lesión hepática. La frecuencia de estos aumentos fue mayor cuando se utilizaron medicamentos potencialmente hepatotóxicos (p. ej.:

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MTX) en combinación con tocilizumab.

Se procederá con especial cautela cuando se considere el tratamiento con tocilizumab de pacientes con las transaminasas ALAT o ASAT elevadas > 1.5 veces el LSN. En los pacientes con valores de ALAT o ASAT > 5 veces el LSN no está recomendado el tratamiento.

Las cifras de ALAT y ASAT deben controlarse en la AR a las 4 – 8 semanas de iniciado el tratamiento y posteriormente según las buenas prácticas clínicas. Para las modificaciones posológicas recomendadas según las cifras de transaminasas, véase el apartado 2.2 Posología y forma de administración.

En la AIJp y la AIJs, las cifras de ALAT y ASAT deben controlarse en el momento de la segunda infusión y posteriormente según las buenas prácticas clínicas.

Parámetros lipídicos:

Se han observado aumentos de parámetros lipídicos como colesterol total, triglicéridos o colesterol ligado a las LDL (lipoproteínas de baja densidad).

Los parámetros lipídicos deben evaluarse en la AR, la AIJp y la AIJs a las 4 – 8 semanas de iniciado el tratamiento con tocilizumab. En caso de hiperlipidemia, se tomarán las medidas pertinentes según las directrices clínicas locales.

Embarazo:

No hay datos adecuados sobre la utilización del tocilizumab en mujeres embarazadas. Un estudio en monas no reveló ningún potencial dismorfogenético, pero arrojó un número mayor de abortos espontáneos/muertes embriofetales con una dosis alta. No se conoce la relevancia de estos datos para el ser humano.

No debe utilizarse el tocilizumab durante el embarazo, salvo que haya una clara necesidad médica.

Lactancia:

No se sabe si el tocilizumab pasa a la leche materna. Aunque se secretan inmunoglobulinas endógenas del isotipo IgG en la leche materna, la absorción sistémica de tocilizumab a través del amamantamiento es improbable, ya que estas proteínas son rápidamente degradadas por proteólisis en el tubo digestivo. La decisión entre continuar o suspender la lactancia materna y continuar o suspender el tratamiento con

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



tocilizumab debe tomarse teniendo en cuenta la importancia de la lactancia materna para el niño y el beneficio esperado del tratamiento con tocilizumab para la madre.

Dosificación y Grupo Etario: La formulación SC de tocilizumab es administrada con una JP+DSA de un solo uso o una pluma precargada. La primera inyección debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un profesional de la salud calificado. Los sitios recomendados para la inyección (abdomen, muslo y antebrazo) deben ser rotados y las inyecciones nunca deben darse en lunares, cicatrices, o áreas donde la piel esté sensible, herida, roja, dura o no intacta.

Artritis reumatoide [formulaciones IV y SC]

Régimen de dosificación intravenoso:

La dosis recomendada de tocilizumab para pacientes adultos es de 8 mg/kg una vez cada cuatro semanas en infusión I.V. El tocilizumab puede utilizarse solo o en combinación con MTX y/u otros FAME.

Para las personas que pesen más de 100 kg no se recomiendan dosis superiores a 800 mg por infusión.

La formulación IV de tocilizumab no está destinada para administración subcutánea.

Régimen de dosificación subcutáneo:

La dosis recomendada para tocilizumab en pacientes adultos es 162 mg una vez por semana como inyección subcutánea. Tocilizumab puede usarse solo o en combinación con MTX y/u otros FAME.

Los pacientes en transición de terapia con tocilizumab IV a administración SC deben administrar la primera dosis SC en el momento del siguiente esquema de dosis IV bajo la supervisión de un profesional de la salud calificado.

La formulación SC de tocilizumab no está destinada para administración IV.

Evalúe la idoneidad del paciente para el uso SC en casa e instruya a los pacientes para informar a un profesional de la salud si experimentan síntomas de reacción alérgica antes de la administración de la siguiente dosis. Los pacientes deben buscar atención médica inmediata en caso de presentar síntomas de reacciones alérgicas graves.

Vía de administración: Subcutánea.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Interacciones: En los análisis de farmacéutica poblacional no se detectó ningún efecto del MTX, los antiinflamatorios no esteroides (AINE) o los corticosteroides en el aclaramiento del tocilizumab.

La coadministración de una dosis única de 10 mg/kg de tocilizumab con 10 – 25 mg de MTX una vez por semana no tuvo ningún efecto clínicamente importante en la exposición al MTX.

No se ha estudiado el tocilizumab en combinación con otros FAME biológicos.

Las citocinas que estimulan la inflamación crónica, como la IL-6, inhiben la expresión de las enzimas del CYP450. Por tanto, la administración de un potente inhibidor de las citocinas, como el tocilizumab, puede invertir la expresión del CYP450.

Estudios *in vitro* con hepatocitos cultivados del ser humano han demostrado que la IL-6 reduce la expresión enzimática de CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. El tocilizumab normaliza la expresión de estas enzimas.

El efecto del tocilizumab en las enzimas CYP (salvo CYP2C19 y CYP2D6) reviste importancia clínica en el caso de los sustratos de CYP450 con un índice terapéutico estrecho y/o cuando la dosis se ajuste individualmente. En un estudio en pacientes con AR, las cifras de simvastatina (CYP3A4) habían disminuido en un 57% una semana después de una dosis única de tocilizumab hasta unos valores similares o ligeramente superiores a los de sujetos sanos.

Cuando se empiece o detenga un tratamiento con tocilizumab, a los pacientes que reciban medicamentos en dosis ajustadas individualmente y metabolizados por CYP3A4, CYP1A2 o CYP2C9 (p. ej.: atorvastatina, bloqueadores de los canales del calcio, teofilina, warfarina, fenitoína, ciclosporina y benzodiacepinas) se los mantendrá vigilados, puesto que podría ser necesario ajustar la dosis de dichos medicamentos para mantener su efecto terapéutico. Dada su larga semivida de eliminación ($t_{1/2}$), el efecto del tocilizumab en la actividad enzimática del CYP450 puede mantenerse durante varias semanas después de retirado el tratamiento.

Efectos adversos:

Artritis reumatoide:

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Pacientes tratados con tocilizumab intravenoso:

La seguridad del tocilizumab se ha estudiado en 5 estudios de fase III controlados y con doble enmascaramiento (doble ciego) y en sus periodos de extensión.

La población global de control comprende a todos los pacientes de las fases con doble enmascaramiento de cada estudio central desde la aleatorización hasta el primer cambio de régimen terapéutico o hasta alcanzarse dos años. El periodo controlado en 4 estudios fue de 6 meses, y en 1, de hasta 2 años. En los estudios controlados con doble enmascaramiento, 774 pacientes recibieron 4 mg/kg de tocilizumab en combinación con MTX, 1870 recibieron 8 mg/kg de tocilizumab en combinación con MTX/otro FAME y 288 recibieron 8 mg/kg de tocilizumab en monoterapia.

La población global de exposición comprende a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de tocilizumab en el periodo controlado con doble enmascaramiento o en la fase de extensión no enmascarada de los estudios. De los 4009 pacientes, 3577 recibieron tratamiento durante un mínimo de 6 meses; 3.296, durante un mínimo de un año; 2806, durante un mínimo de 2 años, y 1222, durante 3 años.

Las RA se enumeran según la importancia clínica para el paciente. Definición de la frecuencia de las RA: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 1: Resumen de las RA en pacientes con artritis reumatoide que recibieron tocilizumab en monoterapia o en combinación con metotrexato u otro FAME en la población global de control

Por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Infecciones e infestaciones	Infección respiratoria alta	Celulitis, herpes simple bucal, herpes zóster	Diverticulitis
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, úlceras bucales, gastritis	Estomatitis, úlcera gástrica
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción, prurito, urticaria	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, mareos	
Exploraciones complementarias		Elevación de las aminotransferasas hepáticas, aumento del peso	Elevación de la bilirrubina total
Trastornos vasculares		Hipertensión	
Trastornos de la sangre y		Leucocitopenia,	

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

del sistema linfático		neutropenia	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipercolesterolemia	Hipertrigliceridemia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Edema periférico, reacciones de hipersensibilidad	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, disnea	
Trastornos oculares		Conjuntivitis	
Trastornos renales			Nefrolitiasis
Trastornos endocrinos			Hipotiroidismo

Infecciones:

En los ensayos clínicos controlados de 6 meses, la tasa de todas las infecciones notificadas con el tratamiento de 8 mg/kg de tocilizumab + FAME fue de 127 episodios por 100 años-paciente frente a 112 episodios por 100 años-paciente en el grupo de placebo + FAME. En la población global de exposición, la tasa de infección con el tocilizumab fue de 108 episodios por 100 años-paciente de exposición.

En los ensayos clínicos controlados de 6 meses, la tasa de infecciones graves (bacterianas, víricas y fúngicas) con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME fue de 5.3 episodios por 100 años-paciente de exposición frente a 3.9 episodios por 100 años-paciente de exposición en el grupo que había recibido placebo + FAME. En el estudio de la monoterapia, la tasa de infecciones graves fue de 3.6 episodios por 100 años-paciente de exposición en el grupo de tocilizumab y de 1.5 episodios por 100 años-paciente de exposición en el del MTX.

En la población global de exposición, la tasa de infecciones graves fue de 4.7 episodios por 100 años-paciente. Las infecciones graves –algunas con un desenlace fatal– notificadas consistieron en neumonía, celulitis, Herpes zóster, gastroenteritis, diverticulitis, septicemia y artritis bacteriana. También se describieron infecciones oportunistas.

Perforación gastrointestinal:

Durante los estudios clínicos controlados de 6 meses, la tasa global de perforación gastrointestinal con tocilizumab fue de 0.26 episodios por 100 años-paciente. En la población global de exposición, la tasa global de perforación gastrointestinal fue de 0.28 episodios por 100 años-paciente.

Las notificaciones de perforación gastrointestinal con tocilizumab se

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



describieron principalmente como complicaciones de una diverticulitis e incluían peritonitis purulenta generalizada, perforación gastrointestinal baja, fístula y absceso.

Reacciones a la infusión:

En los estudios clínicos controlados de 6 meses se registraron acontecimientos adversos asociados con la infusión (determinados acontecimientos ocurridos durante la infusión o dentro de las 24 horas siguientes) en el 6.9% de los pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME y en el 5.1% de los que habían recibido placebo + FAME. Los acontecimientos notificados durante la infusión fueron fundamentalmente episodios de hipertensión; los notificados dentro de las 24 horas siguientes a la infusión consistieron en cefalea y reacciones cutáneas (erupción, urticaria). Estos acontecimientos no fueron limitantes del tratamiento.

La tasa de anafilaxia (observada en un total de 6/3778 pacientes) fue varias veces más alta en el grupo de 4 mg/kg que en el de 8 mg/kg. En 13 de los 3778 pacientes (0,3%) tratados con tocilizumab en los ensayos clínicos controlados y no enmascarados se notificaron reacciones alérgicas clínicamente importantes asociadas con el tocilizumab que exigieron suspender el tratamiento. Estas reacciones se observaron generalmente durante las infusiones segunda a quinta de tocilizumab.

Inmunogenicidad:

En los ensayos clínicos controlados de 6 meses se determinó la presencia de anticuerpos antitocilizumab en 2876 pacientes. Se detectaron anticuerpos en 46 de ellos (1.6%), de los que 5 sufrieron una reacción alérgica médicamente importante que condujo a la retirada de la medicación. Treinta pacientes (1.1%) desarrollaron anticuerpos neutralizantes.

Monoterapia: Tocilizumab frente a adalimumab

En un estudio con doble enmascaramiento y de grupos paralelos de 24 semanas (monoterapia con tocilizumab en una dosis de 8 mg/kg I.V. cada 4 semanas [n=162] en comparación con adalimumab en una dosis de 40 mg por vía subcutánea (s.c.) cada 2 semanas [n=162]), el perfil general de acontecimientos clínicos adversos fue similar con uno y otro fármaco. La proporción de pacientes con acontecimientos adversos graves estaba equilibrada entre los grupos de tratamiento (tocilizumab: 11,7%, adalimumab: 9,9%), siendo las infecciones el acontecimiento adverso más

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

frecuente (3,1% en uno y otro grupo). Ambos tratamientos indujeron el mismo tipo de cambios analíticos (descenso de las cifras de neutrófilos y plaquetas, elevación de ALAT, ASAT y lípidos), pero la magnitud de los cambios y la frecuencia de anomalías pronunciadas fueron mayores con tocilizumab que con adalimumab. Cuatro (2,5%) pacientes del grupo de tocilizumab y dos (1,2%) del de adalimumab experimentaron descensos del recuento de neutrófilos de grado 3 o 4 según los criterios CTC (criterios comunes de toxicidad). Once (6,8%) pacientes del grupo de tocilizumab y cinco (3,1%) del de adalimumab experimentaron elevaciones de ALAT de grado 2 o superior según los criterios CTC. El aumento medio de las LDL desde los valores basales fue de 0,64 mmol/l (25 mg/dl) en el grupo de tocilizumab y de 0,19 mmol/l (7 mg/dl) en el de adalimumab.

El perfil de seguridad observado en el grupo de tocilizumab concordaba con el ya conocido del fármaco y no se observaron nuevas reacciones adversas o inesperadas (v. Tabla 1).

Pacientes tratados con tocilizumab subcutáneo:

La seguridad de tocilizumab subcutáneo en AR fue estudiada en SC-I. El estudio comparó la eficacia y seguridad de 162 mg de tocilizumab administrados cada semana SC versus 8 mg/kg IV en 1262 pacientes adultos con AR. Todos los pacientes en el estudio habían sido previamente tratados con FAME. La seguridad e inmunogenicidad observadas para tocilizumab administrado SC fue consistente con el perfil de seguridad conocido de tocilizumab IV y no se observaron reacciones adversas nuevas o inesperadas (ver tabla 1). Una mayor frecuencia reacciones en el sitio de inyección se observó en los brazos SC comparado con las inyecciones SC placebo en los brazos IV.

Reacciones en el sitio de inyección:

Durante el periodo controlado de 6 meses, en SC-I, la frecuencia de reacciones adversas en el sitio de inyección fue 10.1% (64/631) y 2.4% (15/631) para inyecciones semanales de tocilizumab SC y placebo SC (grupo IV), respectivamente. Estas reacciones en el sitio de inyección (incluyendo eritema, prurito, dolor y hematoma) fueron leves a moderadas en severidad. La mayoría se resolvieron sin ningún tratamiento y ninguna necesidad de suspender el producto.

Inmunogenicidad:

En SC-I, un total de 625 pacientes tratados con 162 mg de tocilizumab

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



semanalmente, fueron evaluados para anticuerpos anti-tocilizumab en el 6 mes del periodo controlado. Cinco pacientes (0.8%) desarrollaron anticuerpos positivos anti-tocilizumab; de estos, todos desarrollaron anticuerpos neutralizantes anti-tocilizumab.

Un total de 1454 pacientes todos expuestos a tocilizumab SC, han sido evaluados para los anticuerpos anti-tocilizumab, trece pacientes (0,9%) desarrollaron anticuerpos anti-tocilizumab positivos, y de estos 12 pacientes (0,8%) desarrollaron anticuerpos anti-tocilizumab neutralizantes.

No se observó correlación entre el desarrollo de anticuerpos y la respuesta clínica o los efectos adversos.

Condición de venta: Venta bajo fórmula médica.

Código ATC: L04AC07.

Norma Farmacológica: 5.2.0.0.N10

3.1.3.2. VECTIBIX® 20 mg/ mL

Expediente : 20025916

Radicado : 2013015773

Fecha : 2013/02/15

Interesado : Industrial Farmacéutica Unión de Vértices de Tecnofarma S.A.

Composición: Cada mL contiene panitumumab 20 mg.

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Para ser usado en terapia combinada de quimioterapia, en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que expresa EGFR con KRAS no mutado (tipo silvestre), de primera línea o después de falla de regímenes de quimioterapia que contienen fluoropiridina, oxaliplatino e irinotecan. Se recomienda que en todos los pacientes con cáncer colorrectal metastásico, que pueden recibir tratamiento anti-EGFR (panitumumab), deben realizarse pruebas para detectar mutaciones del gen KRAS. Si el tumor muestra una forma mutada de dicho gen, se desaconseja el tratamiento con el medicamento.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Contraindicaciones: Vectibix está contraindicado en pacientes con una historia de reacciones de hipersensibilidad severas o que ponen en peligro la vida a la sustancia activa o a algunos de los excipientes. Pacientes con neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar o enfermedades oculares.

Precauciones y advertencias:

Reacciones dermatológicas: las reacciones dermatológicas asociadas, un efecto farmacológico observado con los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) se experimentan con casi todos los pacientes (aproximadamente 90%) tratados con Vectibix, la mayoría de estas reacciones son de naturaleza leve a moderada. Si un paciente desarrolla reacciones dermatológicas grado 3 (NCI-CTC/CTCAE) o más, o que consideran intolerables, temporalmente suspenda la administración de Vectibix hasta cuando se hayan mejorado las reacciones (= grado 2). Una vez mejoradas hasta = grado 2, reinicie la administración de Vectibix a 50% de la dosis original. Si no vuelven a aparecer las reacciones, gradúe la dosis de Vectibix en incrementos de 25% hasta que se obtenga la dosis recomendada. Si las reacciones no se resuelven (a = grado 2) después de suspender 1 o 2 dosis de Vectibix, o si las reacciones vuelven a aparecer o se vuelven intolerables en 50% de la dosis original, se debe suspender permanentemente el uso de Vectibix.

En estudios clínicos luego del desarrollo de reacciones dermatológicas severas (incluyendo estomatitis), se reportaron complicaciones infecciosas incluyendo sepsis, en casos raros provocando muertes y abscesos locales que requiere incisiones o drenaje. Los pacientes que tienen reacciones dermatológicas severas o que desarrollan empeoramiento de las reacciones mientras reciben Vectibix deben ser monitoreados en cuanto al desarrollo de secuelas inflamatorias o infecciosas (incluyendo celulitis), e iniciarse oportunamente tratamiento adecuado. Se recomienda que los pacientes utilicen antisolares y sombreros y limiten la exposición al sol mientras reciben Vectibix y que experimentan urticaria/toxicidades dermatológicas ya que la luz solar puede exacerbar las reacciones cutáneas que pueden ocurrir.

Complicaciones pulmonares: Los pacientes con una historia o evidencias de neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar se excluyeron de los estudios clínicos. Como la enfermedad pulmonar intersticial (ILD) se ha observado con los inhibidores EGFR, en caso de un inicio agudo o empeoramiento de los síntomas pulmonares, se debe interrumpir el tratamiento con Vectibix y realizar una investigación rápida de estos síntomas. Si se diagnostica neumonitis o

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



infiltrados pulmonares, se debe suspender Vectibix y el paciente debe tratarse de manera apropiada.

Complicaciones oculares: alteraciones electrolíticas: se han observado en algunos pacientes disminución progresiva de los niveles de magnesio sérico que conduce a hipomagnesemia severa (grado 4). Los pacientes deben monitorearse periódicamente en cuanto a la hipomagnesemia e hipocalcemia antes de iniciar el tratamiento con Vectibix, y periódicamente de ahí en adelante hasta las 8 semanas después de la terminación del tratamiento. Se recomienda el agotamiento del magnesio como apropiado.

Reacciones relacionadas con la infusión: En un estudio clínico, 4% de pacientes experimentaron reacciones relacionadas con la infusión, y en 1% de pacientes estas reacciones se calificaron como severas (NCI-CTC grado 3 y 4). En todos los estudios clínicos se reportaron reacciones relacionadas con la infusión (que ocurrieron durante las 24 horas de cualquier infusión) en 3% de pacientes tratados con Vectibix, de los cuales < 1% fueron severas (NCI-CTC grados 3 y 4). En el medio post marketing, se han reportado reacciones serias relacionadas con la infusión, incluyendo reportes raros post marketing con un resultado fatal. Si ocurre una reacción severa o que pone en peligro la vida durante una infusión o en algún tiempo después de la infusión (por ejemplo, presencia de broncoespasmo, angioedema, hipotensión, necesidad de medicamento parenteral, o anafilaxis), se debe suspender permanentemente Vectibix. En pacientes que experimentan una reacción leve o moderada (NCI-CTC grados 1 y 2) relacionada con la infusión, se deben reducir la tasa de infusión durante el tiempo de esa infusión. Se recomienda mantener esta tasa menor de infusión en todas las infusiones posteriores.

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad que ocurren más de 24 horas después de la infusión incluyendo un caso fatal de angioedema que ocurrió más de 24 horas después de la infusión. Los pacientes deben ser informados sobre la posibilidad de una reacción de inicio tardío y recibir instrucciones para comunicarse con su médico si ocurren síntomas de una reacción de hipersensibilidad.

Otras precauciones: Este medicamento contiene 0.150 mmol de sodio (que es 3.45 mg de sodio) por ml de concentrado. Para ser tenido en cuenta por los pacientes en una dieta de sodio controlado. Vectibix en combinación con IFL: los pacientes que reciben Vectibix en combinación el régimen IFL (bolo 5-fluorouracilo (500 mg/m²) leucovorina (20 mg/m²) e irinotecan (125 mg/m²) experimentaron una incidencia alta de diarrea severa. Por consiguiente la

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



administración de Vectibix en combinación con IFL se debe evitar. Vectibix en combinación con Bevacizumab y regímenes quimioterapéuticos: Un estudio aleatorio, etiqueta abierta, multicéntrico de 1.053 pacientes evaluó la eficacia de bevacizumab y regímenes quimioterapéuticos que contenían oxaliplatino o irinotecan con y sin Vectibix en el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico. En análisis interino con base en 947 pacientes aleatorizados, se observó tiempo de supervivencia corto sin progreso y aumento de las muertes en los pacientes que recibieron Vectibix en combinación con Bevacizumab y quimioterapia. También se observó una frecuencia mayor de embolismo pulmonar, infecciones (predominantemente de origen dermatológico), diarrea, desbalances electrolíticos y deshidratación en los grupos de tratamiento que utilizaron Vectibix en combinación con Bevacizumab y quimioterapia. Un análisis adicional de los datos de eficacia mediante el estado de KRAS no identificó un subconjunto de sujetos que se beneficiarán de Vectibix en combinación con quimioterapia a base de Oxaliplatino o Irinotecan y Bevacizumab. Se observó una tendencia a desmejorar la supervivencia con Vectibix en el subconjunto de KRAS de tipo silvestre de la corte con Oxaliplatino, y una tendencia a desmejorar la supervivencia con Vectibix en la corte con irinotecan independientemente del estado mutacional de KRAS. Por consiguiente, Vectibix no se debe administrar en combinación con bevacizumab que contenga quimioterapia.

Vectibix en combinación con quimioterapia a base de Oxaliplatino en pacientes con cáncer colorrectal metastásico: Vectibix no se debe administrar en combinación con quimioterapia que contenga Oxaliplatino a pacientes MCRC con tumores KRAS mutantes o para los cuales se desconoce el estado del tumor KRAS. En un estudio fase 3 (n=1183,656 sujetos con KRAS tipo silvestre y 440 sujetos con tumores KRAS mutantes) que evaluó panitumumab en combinación con 5-fluorouracilo de infusión, leucovorina y oxaliplatino (folfox) comparando con folfox solo como terapia de primera línea para MCRC, se observó una supervivencia libre de progreso más corta y tiempo de supervivencia general en pacientes con tumores KRAS mutantes que recibieron panitumumab y folfox (n=221) vs. Folfox solo (n=219). Insuficiencia renal aguda: la insuficiencia renal aguda se ha observado en pacientes que desarrollan diarrea severa y deshidratación.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos conceptuar acerca de la modificación para el producto de la referencia que consiste en: incluir como "fabricante alternativo" para el principio activo del producto Immunex Rhode Island Corporation conocido también como

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Amgen Rhode Island cuyo domicilio corresponde a "40 Tecnology Way, West Greenwich, Rhode Island, 02817, Estados Unidos". Para efectos el usuario allega:

1. Copia del certificado de Buenas Prácticas de Manufactura para este nuevo elaborador "alternativo" del principio activo
2. Introducción, justificación de la modificación propuesta y desarrollo del proceso de fabricación
3. Responsabilidades del elaborador "alternativo" propuesto
4. Descripción del proceso de elaboración del principio activo y su correspondiente validación
5. Estudio de estabilidad, resumen, conclusiones y datos primarios para el principio activo elaborado en Amgen Rhode Island
6. Estudio de estabilidad, resumen, conclusiones y datos primarios para el producto terminado cuyo principio activo fue manufacturado en Amgen Rhode Island

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar Immunex Rhode Island Corporation conocido también como Amgen Rhode Island cuyo domicilio corresponde a "40 Tecnology Way, West Greenwich, Rhode Island, 02817, Estados Unidos" como fabricante alternativo para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la validación del proceso permite asegurar que las características del producto no cambian.

3.1.3.3. AGRIPPAL S1

Expediente : 7038
Radicado : 2013057408
Fecha : 2013/05/28
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada jeringa prellenada con una dosis de 0,5 mL contiene:

- A/California/7/2009 (H1N1) PDM09 (Cepa análoga: A/California/7/2009, NYMC X-181) HA 15,00000 µg.
- A/VICTORIA/361/2011 (H3N2) (Cepa análoga: A/Victoria/361/2011, IVR-165) HA 15,00000 µg.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- B/Wisconsin/1/2010 (Cepa análoga: B/Hubei/Wujiagang/158/2009, NYMC BX-39) HA 15,00000 µg.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Vacunación preventiva contra la gripa.

Contraindicaciones: Enfermedades infecciosas agudas y evolutivas en curso, estados febriles, alergias a las proteínas del huevo.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la actualización del proceso de manufactura del producto terminado, en el sentido de incluir la etapa de filtración en línea durante el proceso de llenado.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la actualización del proceso de manufactura del producto terminado, en el sentido de incluir la etapa de filtración en línea durante el proceso de llenado, teniendo en cuenta que el mismo se validó y demostró que no hay modificación en las características del producto final.

3.1.3.4. BERIATE® 1000 U.I.

Expediente : 228736
Radicado : 2013058680
Fecha : 2013/05/30
Interesado : CSL Behring GmbH

Composición: Cada vial contiene factor VIII de coagulación humano 1000 IU.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de la hemofilia a, en la que este demostrada una deficiencia de la actividad del factor VIII

Contraindicaciones: Adminístrese con precaución durante el embarazo.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre cambios en el proceso del principio activo: Adición de una etapa adicional de filtración viral. Incremento en el tamaño de lote, allegados por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los cambios en el proceso del principio activo: Suma de una etapa adicional de filtración viral e incremento en el tamaño de lote, por cuanto los mismos no modifican las características del producto final.

3.1.3.5. BERIATE® 250 U.I.

Expediente : 228738
Radicado : 2013058676
Fecha : 2013/05/30
Interesado : CSL Behring GmbH

Composición: Cada vial por 6 mL contiene proteína total (0,5 - 2,5 mg), factor VIII actividad 250,00000 IU.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de la hemofilia A, en la que este demostrada una deficiencia de la actividad del factor VIII

Contraindicaciones: Adminístrese con precaución durante el embarazo

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre: Actualización del proceso de manufactura solicitada: La seguridad del producto con respecto a virus no encapsulados resistentes al calor será reforzada por la disminución de la cantidad de virus potencialmente contenida y será incrementada la capacidad de producción.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la actualización del proceso de manufactura, por cuanto el mismo no modifica las características del producto final.

3.1.3.6. **BERIATE® 500 U.I.**

Expediente : 228737
Radicado : 2013058677
Fecha : 2013/05/30
Interesado : CSL Behring GmbH

Composición: Cada vial contiene factor de coagulación de plasma humano VIII 500 IU.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de la hemofilia A, en la que este demostrada una deficiencia de la actividad del factor VIII.

Contraindicaciones: Adminístrese con precaución durante el embarazo.

El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora actualización proceso de manufactura (Solicitada): La seguridad del producto con respecto a virus no encapsulados resistentes al calor será reforzada por la disminución de la cantidad de virus potencialmente contenida y será incrementada la capacidad de producción.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la actualización del proceso de manufactura, por cuanto el mismo no modifica las características del producto final.

3.1.3.7. **FORTEO® 250 µg/mL**

Expediente : 19941419
Radicado : 2013059345

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Fecha : 2013/05/31
Interesado : Eli Lilly Interamerica INC.
Fabricante : Lilly France S.A.S.

Composición: Cada mL de solución contiene 250 µg de teriparatida [RHPTH(1-34); hormona recombinante humana paratiroidea(1-34)].

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con elevado riesgo de fracturas.

Indicado para aumentar la masa ósea en hombre con osteoporosis.

Tratamiento de mujeres y hombres con osteoporosis asociada con una terapia sistémica sostenida de un glucocorticoide (dosis diaria equivalente a 5 mg o mayores de prednisona) y con elevado riesgo de fractura. Esto incluye mujeres y hombre con historia de fracturas osteoporóticas o quienes tienen una DMO baja.

Contraindicaciones: No debe ser utilizado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Úsese solo por indicación y bajo supervisión médica. No ha sido estudiado en poblaciones pediátricas. No deberá ser utilizado en pacientes pediátricos o en adultos jóvenes con epífisis abiertas. Debe excluirse del tratamiento a los pacientes con hipercalcemia preexistente. Debe ser utilizado con precaución en pacientes con urolitiasis activa o reciente debido al potencial de exacerbar esta condición. No debe administrarse en mujeres embarazadas o que deseen amamantar.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluación farmacológica del producto de la referencia, con el fin de continuar el proceso de renovación del registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que no hay modificaciones en el proceso de fabricación.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Sin embargo, la Sala considera que el interesado debe ajustar las contraindicaciones a las previamente aprobadas, en el sentido de incluir “No debe administrarse en mujeres embarazadas o que deseen amamantar”, ajustar el inserto y manual del usuario incluyendo ésta contraindicación y reenviar los documentos para su evaluación.

3.1.3.8. INSUMAN® R

Expediente : 20062832
Radicado : 2013060602
Fecha : 2013/06/05
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.
Fabricante : Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Brüningstraße 50 - D-65926 Frankfurt Am Main.

Composición: Cada mL contiene 100 UI de insulina humana recombinante

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Diabetes mellitus cuando es necesario tratamiento con insulina. Insuman ® R también está indicado para el tratamiento del coma hiperglucémico y la cetoacidosis, así como para el logro de la estabilización pre-, intra-y postoperatoria en pacientes con diabetes mellitus.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes, excepto cuando el tratamiento sea esencial y no se disponga de una preparación de insulina mejor tolerada, en dichos casos la administración del producto solo debe continuarse bajo estricta supervisión médica y de ser necesario, en combinación con un tratamiento antialérgico concomitante.

El producto no debe usarse en casos de reducción excesiva de la glucemia (hipoglucemia) manifiesta o inminente.

Insuman® R no debe usarse en bombas de insulina externas o implantadas, ni en bombas peristálticas con tubos de silicona.

Precauciones: En los pacientes con trastornos renales, las necesidades de insulina pueden reducirse a causa de la disminución de su metabolismo. En los ancianos, el deterioro progresivo de la función renal puede producir una disminución constante de los requerimientos de insulina.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En los pacientes con trastornos hepáticos severos, las necesidades de insulina pueden disminuir a causa de la reducción de la capacidad de gluconeogénesis y a la disminución del metabolismo de la insulina.

Si el control de la glucemia no es óptimo o si el paciente muestra tendencia a episodios hiper o hipoglucémicos, antes de considerar el ajuste de la dosis de insulina es esencial revisar el grado de adherencia al tratamiento por parte del paciente, los sitios y las técnicas oportunas de inyección y todos los demás factores relevantes.

Hipoglucemia

Puede producirse hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con las necesidades de insulina.

Hay que tener especial cuidado, y es recomendable intensificar el control de la glucemia, en pacientes en los cuales los eventos hipoglucémicos puedan tener especial relevancia clínica, como los pacientes con estenosis significativa de las arterias coronarias o de los vasos que irrigan el cerebro (riesgo de complicaciones cardíacas o cerebrales de la hipoglucemia), así como en pacientes con retinopatía proliferativa, especialmente si no se han tratado con láser (riesgo de amaurosis subsiguiente a la hipoglucemia).

Los pacientes deben conocer las circunstancias en que los síntomas de alarma de hipoglucemia se ven reducidos. Los síntomas de alarma de la hipoglucemia pueden verse modificados, y ser menos pronunciados o estar ausentes en ciertos grupos de riesgo, por ejemplo en aquellos en los que:

- El control glucémico ha mejorado notablemente
- La hipoglucemia se desarrolla gradualmente;
- De edad avanzada;
- Presentan una neuropatía autónoma;
- Con un largo historial de diabetes;
- Reciben tratamiento simultáneo con determinados medicamentos.

Estas situaciones pueden ocasionar una hipoglucemia grave (y posiblemente la pérdida del conocimiento) antes de que el paciente sea consciente de su hipoglucemia.

Si se observan valores normales o incluso disminuidos de hemoglobina glicosilada, hay que considerar la posibilidad de que existan episodios recurrentes e inadvertidos (especialmente nocturnos) de hipoglucemia.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



El cumplimiento por parte del paciente de la pauta posológica, el régimen dietético, la correcta administración de insulina y el reconocimiento de los síntomas de hipoglucemia, son esenciales para reducir el riesgo de hipoglucemia. Los factores que incrementan la sensibilidad a la hipoglucemia requieren una especial vigilancia y pueden obligar al ajuste de la dosis. Entre ellos se cuentan:

- El cambio del área de inyección;
- El incremento de la sensibilidad a la insulina (por ej.: al eliminar factores de estrés);
- El ejercicio físico no habitual, aumentado o prolongado;
- Una enfermedad intercurrente (por ej.: vómitos, diarrea);
- Ingesta inadecuada de alimentos;
- Omisión de comidas;
- Consumo de alcohol;
- Ciertos trastornos de descompensación del sistema endócrino (por ej.: hipotiroidismo e insuficiencia adrenocortical o de la pituitaria anterior);
- El tratamiento en concomitancia con ciertos medicamentos.

Enfermedades intercurrentes

Las enfermedades intercurrentes exigen una intensificación del control metabólico. En muchos casos, está indicada la realización de análisis de orina para detectar la presencia de cuerpos cetónicos y a menudo hay que ajustar la dosis de insulina, siendo frecuente que aumente la necesidad de la misma. Los pacientes con diabetes del tipo 1 deben continuar consumiendo al menos una pequeña cantidad de carbohidratos de forma periódica, aun cuando sean incapaces de comer o coman sólo un poco, o padezcan vómitos, etc., y nunca deben interrumpir completamente la administración de insulina.

Reacciones Adversas: La hipoglucemia, que es, por lo general, el efecto indeseable más frecuente de la terapia con insulina, puede producirse si la dosis de insulina es muy elevada en relación con las necesidades de la misma.

Las crisis hipoglucémicas severas, especialmente si muestran un patrón recurrente, pueden producir eventos neurológicos, incluyendo coma y convulsiones. Los episodios hipoglucémicos prolongados o graves pueden tener un desenlace fatal.

En muchos pacientes, los signos y síntomas de neuroglucopenia están precedidos por signos de contra regulación adrenérgica. En general, cuanto

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



mayor y más rápido es el descenso de la glucemia, más marcado es el fenómeno de contra regulación y sus síntomas.

Se han informado errores de medicación en los que otras formulaciones de Insuman® R u otras insulinas fueron administradas accidentalmente.

Las siguientes reacciones adversas relacionadas procedentes de investigación clínica se describen a continuación utilizando la clasificación órgano- sistema y en orden decreciente: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$), desconocidas (no se pueden estimar de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo.

Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones inmediatas de tipo alérgico frente a la insulina o los excipientes (frecuencia desconocida) pueden ser, por ejemplo, asociadas a reacciones cutáneas generalizadas (frecuencia desconocida), edema angioneurótico (frecuencia desconocida), broncoespasmo (frecuencia desconocida), hipotensión (frecuencia desconocida) y shock (poco frecuente), pueden conllevar riesgo de vida.

La administración de insulina puede dar lugar a la formación de anticuerpos anti-insulina (frecuencia desconocida). En raras ocasiones, la presencia de estos anticuerpos puede precisar un ajuste de la dosis de insulina para corregir una tendencia a la hiperglucemia o a la hipoglucemia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

La insulina puede ocasionar retención de sodio (frecuencia desconocida) y edema (común), especialmente si el tratamiento insulínico intensivo corrige un control metabólico previo deficiente.

Trastornos oculares:

Un cambio importante en el control de la glucemia puede provocar un trastorno visual temporal (frecuencia desconocida), debido a la alteración temporal de la turgencia y del índice de refracción del cristalino.

La mejora a largo plazo del control de la glucemia reduce el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Sin embargo, la intensificación de la terapia con insulina, con una abrupta mejora del control de la glucemia, puede dar lugar a un deterioro temporal de la retinopatía diabética (frecuencia desconocida). En pacientes con retinopatía proliferativa (frecuencia desconocida), en particular si no fueron tratados con

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



fotocoagulación, los episodios hipoglucémicos severos pueden ocasionar una amaurosis transitoria.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Al igual que con cualquier terapia insulínica (frecuencia desconocida), se puede producir una lipodistrofia en el punto de inyección que retrase la absorción local de la insulina. El cambio continuo del lugar de inyección dentro de un área de inyección determinado puede ser útil para disminuir o evitar estas reacciones.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Las reacciones leves en el sitio de inyección pueden ocurrir comúnmente. Estas reacciones incluyen eritema en el lugar de inyección (frecuencia desconocida), dolor en el lugar de inyección (frecuencia desconocida), prurito lugar de la inyección (frecuencia no conocida), urticaria en el lugar de inyección (frecuencia desconocida), tumefacción en el lugar de inyección (frecuencia desconocida), o inflamación (frecuencia desconocida).

La mayor parte de las reacciones leves a las insulinas en el lugar de inyección, se resuelven habitualmente en unos días o en pocas semanas.

Dosificación y Grupo Etario: posología y modo de uso

Los niveles de glucemia deseados, las preparaciones de insulina que se van a utilizar y la pauta posológica (dosis e intervalos) deben determinarse de manera individual y ajustarse de acuerdo con la dieta, actividad física y estilo de vida del paciente.

Dosis diarias y momentos de administración

No existen reglas fijas sobre la pauta posológica de insulina. Sin embargo, la dosis promedio que se necesita suele ser de 0,5 a 1,0 UI por kg de peso corporal al día. Las necesidades metabólicas basales representan el 40 % al 60% de las necesidades diarias totales. Insuman® R se inyecta por vía subcutánea 15 - 20 minutos antes de la comida.

En el tratamiento de la hiperglucemia severa o la cetoacidosis, en particular, la administración de insulina es parte de un régimen terapéutico complejo, que incluye medidas para proteger a los pacientes de posibles complicaciones graves de una disminución relativamente rápida de la glucosa en la sangre. Este régimen requiere una estrecha monitorización (estado metabólico, equilibrio ácido-base y estado electrolítico, parámetros vitales, etc) en una unidad de cuidados intensivos o similar.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Cambio a Insuman® R

Al cambiar a los pacientes de una preparación de insulina a otra, puede ser necesario ajustar la pauta posológica. Así ocurre, por ejemplo, al pasar de:

- Una insulina animal (especialmente insulina bovina) a insulina humana.
- Una preparación de insulina humana a otra.
- Un régimen exclusivo con insulina regular a otro con una insulina de acción más larga.

La necesidad de ajustar la dosis (por ej.: reducirla) puede ponerse de manifiesto inmediatamente después del cambio de tratamiento. También puede aparecer de forma gradual en un período de varias semanas.

Tras el cambio de una insulina animal a insulina humana, puede ser necesario reducir la pauta posológica, en especial en pacientes que:

- Hayan estado controlados previamente con niveles de glucemia bastante bajos.
- Tengan tendencia a la hipoglucemia.
- Hayan necesitado previamente dosis altas de insulina debido a la presencia de anticuerpos anti-insulina.

Durante el cambio de la insulina y en las semanas siguientes se recomienda establecer un estrecho monitoreo metabólico. En los pacientes que precisen dosis altas de insulina por la presencia de anticuerpos anti-insulina, se debe considerar la posibilidad de llevar a cabo el cambio bajo supervisión médica en un hospital o contexto semejante.

Ajuste secundario de la dosis

La mejora del control metabólico puede dar lugar a una mayor sensibilidad a la insulina, con la reducción consiguiente de las necesidades de esta. Puede requerirse asimismo un ajuste de la dosis, por ejemplo:

- Si se produce un cambio en el peso del paciente.
- Si cambia el estilo de vida del paciente.
- Si aparecen otras circunstancias que puedan inducir una mayor sensibilidad a la hipo- o – hiperglucemia

Poblaciones especiales

Ancianos

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En ancianos el requerimiento de insulina puede disminuir

En pacientes ancianos con diabetes, es recomendable ser cuidadoso en el dosaje inicial, el aumento de dosis y el mantenimiento de la dosis para evitar reacciones hipoglucémicas. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los ancianos.

Insuficiencia hepática y renal

Las necesidades de insulina pueden ser menores en pacientes con insuficiencia hepática o renal, así como en ancianos.

Vía de Administración: Administración

Insuman® R se administra por vía subcutánea.

La absorción de insulina y, por tanto, el efecto hipoglucemiante de una dosis puede variar según se practique la inyección en un área u otra (por ej.: la pared abdominal en comparación con el muslo).

Los puntos de inyección, dentro de un área de inyección determinada, deben cambiarse de una inyección a otra.

Se puede administrar Insuman® R por vía intravenosa. El tratamiento intravenoso con insulina debe realizarse en hospitales o bajo condiciones de tratamiento y control comparables.

Sólo se deben usar jeringas de inyección diseñadas para esta concentración de insulina (100 UI /ml). Las jeringas de inyección no deben contener ningún otro principio activo ni residuo (por ej.: trazas de heparina).

Interacciones: Interacciones Medicamentosas

Diversas sustancias afectan al metabolismo de la glucosa y pueden requerir el ajuste de la dosis de insulina humana.

Entre las sustancias que pueden intensificar el efecto hipoglucemiante e incrementar la sensibilidad a la hipoglucemia se cuentan los agentes antidiabéticos orales, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), la disopiramida, los fibratos, la fluoxetina, los inhibidores de la enzima monoamino-oxidasa (IMAO), la pentoxifilina, el propoxifeno, los salicilatos y los antibióticos del tipo de las sulfamidas.

Entre las sustancias que pueden reducir el efecto hipoglucemiante se incluyen corticosteroides, danazol, diazóxido, diuréticos, glucagón, isoniazida, estrógenos y progestágenos (por ej.: en los anticonceptivos orales), derivados de fenotiazina, somatotropina, agentes simpaticomiméticos (por ej.: epinefrina, salbutamol, terbutalina) y hormonas tiroideas.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Los betabloqueantes, la clonidina, las sales de litio o el alcohol pueden potenciar o debilitar el efecto hipoglucemiante de la insulina. La pentamidina puede provocar hipoglucemia que algunas veces puede ir seguida de una hiperglucemia.

Además, bajo la influencia de medicamentos simpaticolíticos como los betabloqueantes, la clonidina, la guanetidina o la reserpina, los signos de contrarregulación adrenérgica pueden atenuarse o desaparecer.

Condición de Venta: Venta con Fórmula Médica.

Código ATC: A10AB01.

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

- Aprobación de Evaluación Farmacológica.
- Confirmación de Norma farmacológica correspondiente (8.2.3.0.N10).
- Aprobación de la Información Prescriptiva actualizada CCDSV6 de 23/01/2012
- Inserto armonizado para Insuman® R en Vial de 10 mL, el cual aplica para la Región de Latino América, desde México hasta Argentina, según versión CCDSV6 de 23/01/2012.

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

Composición: Cada mL contiene 100 UI de insulina humana recombinante

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Diabetes mellitus, cuando es necesario tratamiento con insulina.

Insuman® R también está indicado para el tratamiento del coma hiperglucémico y la cetoacidosis, así como para el logro de la estabilización pre-, intra-y postoperatoria en pacientes con diabetes mellitus.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes, excepto cuando el tratamiento sea esencial y no se disponga de una preparación de insulina mejor tolerada, en dichos casos la administración del producto solo debe continuarse bajo estricta supervisión médica y de ser necesario, en combinación con un tratamiento antialérgico concomitante.

El producto no debe usarse en casos de reducción excesiva de la glucemia (hipoglucemia) manifiesta o inminente.

Insuman® R no debe usarse en bombas de insulina externas o implantadas, ni en bombas peristálticas con tubos de silicona.

Precauciones: En los pacientes con trastornos renales, las necesidades de insulina pueden reducirse a causa de la disminución de su metabolismo. En los ancianos, el deterioro progresivo de la función renal puede producir una disminución constante de los requerimientos de insulina.

En los pacientes con trastornos hepáticos severos, las necesidades de insulina pueden disminuir a causa de la reducción de la capacidad de gluconeogénesis y a la disminución del metabolismo de la insulina.

Si el control de la glucemia no es óptimo o si el paciente muestra tendencia a episodios hiper o hipoglucémicos, antes de considerar el ajuste de la dosis de insulina es esencial revisar el grado de adherencia al tratamiento por parte del paciente, los sitios y las técnicas oportunas de inyección y todos los demás factores relevantes.

Hipoglucemia

Puede producirse hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con las necesidades de insulina.

Hay que tener especial cuidado, y es recomendable intensificar el control de la glucemia, en pacientes en los cuales los eventos hipoglucémicos puedan tener especial relevancia clínica, como los pacientes con estenosis significativa de las arterias coronarias o de los vasos que irrigan el cerebro (riesgo de complicaciones cardíacas o cerebrales de la hipoglucemia), así como en pacientes con retinopatía proliferativa, especialmente si no se han tratado con láser (riesgo de amaurosis subsiguiente a la hipoglucemia).

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Los pacientes deben conocer las circunstancias en que los síntomas de alarma de hipoglucemia se ven reducidos. Los síntomas de alarma de la hipoglucemia pueden verse modificados, y ser menos pronunciados o estar ausentes en ciertos grupos de riesgo, por ejemplo en aquellos en los que:

- El control glucémico ha mejorado notablemente
- La hipoglucemia se desarrolla gradualmente;
- De edad avanzada;
- Presentan una neuropatía autónoma;
- Con un largo historial de diabetes;
- Reciben tratamiento simultáneo con determinados medicamentos.

Estas situaciones pueden ocasionar una hipoglucemia grave (y posiblemente la pérdida del conocimiento) antes de que el paciente sea consciente de su hipoglucemia.

Si se observan valores normales o incluso disminuidos de hemoglobina glicosilada, hay que considerar la posibilidad de que existan episodios recurrentes e inadvertidos (especialmente nocturnos) de hipoglucemia.

El cumplimiento por parte del paciente de la pauta posológica, el régimen dietético, la correcta administración de insulina y el reconocimiento de los síntomas de hipoglucemia, son esenciales para reducir el riesgo de hipoglucemia. Los factores que incrementan la sensibilidad a la hipoglucemia requieren una especial vigilancia y pueden obligar al ajuste de la dosis. Entre ellos se cuentan:

- El cambio del área de inyección;
- El incremento de la sensibilidad a la insulina (por ej.: al eliminar factores de estrés);
- El ejercicio físico no habitual, aumentado o prolongado;
- Una enfermedad intercurrente (por ej.: vómitos, diarrea);
- Ingesta inadecuada de alimentos;
- Omisión de comidas;
- Consumo de alcohol;
- Ciertos trastornos de descompensación del sistema endócrino (por ej.: hipotiroidismo e insuficiencia adrenocortical o de la pituitaria anterior);
- El tratamiento en concomitancia con ciertos medicamentos.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

Enfermedades intercurrentes

Las enfermedades intercurrentes exigen una intensificación del control metabólico. En muchos casos, está indicada la realización de análisis de orina para detectar la presencia de cuerpos cetónicos y a menudo hay que ajustar la dosis de insulina, siendo frecuente que aumente la necesidad de la misma. Los pacientes con diabetes del tipo 1 deben continuar consumiendo al menos una pequeña cantidad de carbohidratos de forma periódica, aun cuando sean incapaces de comer o coman sólo un poco, o padezcan vómitos, etc., y nunca deben interrumpir completamente la administración de insulina.

Reacciones Adversas: La hipoglucemia, que es, por lo general, el efecto indeseable más frecuente de la terapia con insulina, puede producirse si la dosis de insulina es muy elevada en relación con las necesidades de la misma.

Las crisis hipoglucémicas severas, especialmente si muestran un patrón recurrente, pueden producir eventos neurológicos, incluyendo coma y convulsiones. Los episodios hipoglucémicos prolongados o graves pueden tener un desenlace fatal.

En muchos pacientes, los signos y síntomas de neuroglucopenia están precedidos por signos de contra regulación adrenérgica. En general, cuanto mayor y más rápido es el descenso de la glucemia, más marcado es el fenómeno de contra regulación y sus síntomas.

Se han informado errores de medicación en los que otras formulaciones de Insuman® R u otras insulinas fueron administradas accidentalmente.

Las siguientes reacciones adversas relacionadas procedentes de investigación clínica se describen a continuación utilizando la clasificación órgano- sistema y en orden decreciente: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$), desconocidas (no se pueden estimar de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo.

Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones inmediatas de tipo alérgico frente a la insulina o los excipientes (frecuencia desconocida) pueden ser, por ejemplo, asociadas a reacciones cutáneas generalizadas (frecuencia desconocida), edema

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



angioneurótico (frecuencia desconocida), broncoespasmo (frecuencia desconocida), hipotensión (frecuencia desconocida) y shock (poco frecuente), pueden conllevar riesgo de vida.

La administración de insulina puede dar lugar a la formación de anticuerpos anti-insulina (frecuencia desconocida). En raras ocasiones, la presencia de estos anticuerpos puede precisar un ajuste de la dosis de insulina para corregir una tendencia a la hiperglucemia o a la hipoglucemia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

La insulina puede ocasionar retención de sodio (frecuencia desconocida) y edema (común), especialmente si el tratamiento insulínico intensivo corrige un control metabólico previo deficiente.

Trastornos oculares:

Un cambio importante en el control de la glucemia puede provocar un trastorno visual temporal (frecuencia desconocida), debido a la alteración temporal de la turgencia y del índice de refracción del cristalino.

La mejora a largo plazo del control de la glucemia reduce el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Sin embargo, la intensificación de la terapia con insulina, con una abrupta mejora del control de la glucemia, puede dar lugar a un deterioro temporal de la retinopatía diabética (frecuencia desconocida). En pacientes con retinopatía proliferativa (frecuencia desconocida), en particular si no fueron tratados con fotocoagulación, los episodios hipoglucémicos severos pueden ocasionar una amaurosis transitoria.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Al igual que con cualquier terapia insulínica (frecuencia desconocida), se puede producir una lipodistrofia en el punto de inyección que retrase la absorción local de la insulina. El cambio continuo del lugar de inyección dentro de un área de inyección determinado puede ser útil para disminuir o evitar estas reacciones.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Las reacciones leves en el sitio de inyección pueden ocurrir comúnmente. Estas reacciones incluyen eritema en el lugar de inyección (frecuencia desconocida), dolor en el lugar de inyección (frecuencia desconocida), prurito lugar de la inyección (frecuencia no conocida), urticaria en el lugar de inyección (frecuencia desconocida), tumefacción

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



en el lugar de inyección (frecuencia desconocida), o inflamación (frecuencia desconocida).

La mayor parte de las reacciones leves a las insulinas en el lugar de inyección, se resuelven habitualmente en unos días o en pocas semanas.

Dosificación y Grupo Etario: posología y modo de uso

Los niveles de glucemia deseados, las preparaciones de insulina que se van a utilizar y la pauta posológica (dosis e intervalos) deben determinarse de manera individual y ajustarse de acuerdo con la dieta, actividad física y estilo de vida del paciente.

Dosis diarias y momentos de administración

No existen reglas fijas sobre la pauta posológica de insulina. Sin embargo, la dosis promedio que se necesita suele ser de 0,5 a 1,0 UI por kg de peso corporal al día. Las necesidades metabólicas basales representan el 40 % al 60% de las necesidades diarias totales. Insuman[®] R se inyecta por vía subcutánea 15 - 20 minutos antes de la comida.

En el tratamiento de la hiperglucemia severa o la cetoacidosis, en particular, la administración de insulina es parte de un régimen terapéutico complejo, que incluye medidas para proteger a los pacientes de posibles complicaciones graves de una disminución relativamente rápida de la glucosa en la sangre. Este régimen requiere una estrecha monitorización (estado metabólico, equilibrio ácido-base y estado electrolítico, parámetros vitales, etc) en una unidad de cuidados intensivos o similar.

Cambio a Insuman[®] R

Al cambiar a los pacientes de una preparación de insulina a otra, puede ser necesario ajustar la pauta posológica. Así ocurre, por ejemplo, al pasar de:

- Una insulina animal (especialmente insulina bovina) a insulina humana.
- Una preparación de insulina humana a otra.
- Un régimen exclusivo con insulina regular a otro con una insulina de acción más larga.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La necesidad de ajustar la dosis (por ej.: reducirla) puede ponerse de manifiesto inmediatamente después del cambio de tratamiento. También puede aparecer de forma gradual en un período de varias semanas.

Tras el cambio de una insulina animal a insulina humana, puede ser necesario reducir la pauta posológica, en especial en pacientes que:

- Hayan estado controlados previamente con niveles de glucemia bastante bajos.
- Tengan tendencia a la hipoglucemia.
- Hayan necesitado previamente dosis altas de insulina debido a la presencia de anticuerpos anti-insulina.

Durante el cambio de la insulina y en las semanas siguientes se recomienda establecer un estrecho monitoreo metabólico. En los pacientes que precisen dosis altas de insulina por la presencia de anticuerpos anti-insulina, se debe considerar la posibilidad de llevar a cabo el cambio bajo supervisión médica en un hospital o contexto semejante.

Ajuste secundario de la dosis

La mejora del control metabólico puede dar lugar a una mayor sensibilidad a la insulina, con la reducción consiguiente de las necesidades de esta. Puede requerirse asimismo un ajuste de la dosis, por ejemplo:

- Si se produce un cambio en el peso del paciente.
- Si cambia el estilo de vida del paciente.
- Si aparecen otras circunstancias que puedan inducir una mayor sensibilidad a la hipo- o – hiperglucemia

Poblaciones especiales

Ancianos

En ancianos el requerimiento de insulina puede disminuir

En pacientes ancianos con diabetes, es recomendable ser cuidadoso en el dosaje inicial, el aumento de dosis y el mantenimiento de la dosis para evitar reacciones hipoglucémicas. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los ancianos.

Insuficiencia hepática y renal

Las necesidades de insulina pueden ser menores en pacientes con insuficiencia hepática o renal, así como en ancianos.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Vía de Administración: Administración

Insuman[®] R se administra por vía subcutánea.

La absorción de insulina y, por tanto, el efecto hipoglucemiante de una dosis puede variar según se practique la inyección en un área u otra (por ej.: la pared abdominal en comparación con el muslo).

Los puntos de inyección, dentro de un área de inyección determinada, deben cambiarse de una inyección a otra.

Se puede administrar Insuman[®] R por vía intravenosa. El tratamiento intravenoso con insulina debe realizarse en hospitales o bajo condiciones de tratamiento y control comparables.

Sólo se deben usar jeringas de inyección diseñadas para esta concentración de insulina (100 UI /ml). Las jeringas de inyección no deben contener ningún otro principio activo ni residuo (por ej.: trazas de heparina).

Interacciones: Interacciones Medicamentosas

Diversas sustancias afectan al metabolismo de la glucosa y pueden requerir el ajuste de la dosis de insulina humana.

Entre las sustancias que pueden intensificar el efecto hipoglucemiante e incrementar la sensibilidad a la hipoglucemia se cuentan los agentes antidiabéticos orales, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), la disopiramida, los fibratos, la fluoxetina, los inhibidores de la enzima monoamino-oxidasa (IMAO), la pentoxifilina, el propoxifeno, los salicilatos y los antibióticos del tipo de las sulfamidas.

Entre las sustancias que pueden reducir el efecto hipoglucemiante se incluyen corticosteroides, danazol, diazóxido, diuréticos, glucagón, isoniazida, estrógenos y progestágenos (por ej.: en los anticonceptivos orales), derivados de fenotiazina, somatotropina, agentes simpaticomiméticos (por ej.: epinefrina, salbutamol, terbutalina) y hormonas tiroideas.

Los betabloqueantes, la clonidina, las sales de litio o el alcohol pueden potenciar o debilitar el efecto hipoglucemiante de la insulina. La pentamidina puede provocar hipoglucemia que algunas veces puede ir seguida de una hiperglucemia.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Además, bajo la influencia de medicamentos simpaticolíticos como los betabloqueantes, la clonidina, la guanetidina o la reserpina, los signos de contrarregulación adrenérgica pueden atenuarse o desaparecer.

Condición de Venta: Venta con Fórmula Médica.

Código ATC: A10AB01.

Norma Farmacológica: 8.2.3.0.N10

Adicionalmente, ésta Sala recomienda la aprobación de la Información Prescriptiva actualizada CCDSV6 de 23/01/2012, y el Inserto armonizado para Insuman® R en Vial de 10 mL, el cual aplica para la Región de Latino América, desde México hasta Argentina, según versión CCDSV6 de 23/01/2012.

3.1.3.9. INSUMAN® N

Expediente : 20062831
Radicado : 2013060596
Fecha : 2013/06/05
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.
Fabricante : Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Brüningstraße 50 - D-65926 Frankfurt Am Main.

Composición: Cada mL contiene 100 UI de insulina humana recombinante

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Diabetes mellitus cuando es necesario tratamiento con insulina.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes, excepto cuando el tratamiento sea esencial y no se disponga de una preparación de insulina mejor tolerada, en dichos casos la administración del producto solo debe continuarse bajo estricta supervisión médica y de ser necesario, en combinación con un tratamiento antialérgico concomitante.

El producto no debe usarse en casos de reducción excesiva de la glucemia (hipoglucemia) manifiesta o inminente.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Insuman® N nunca se debe inyectar por vía intravenosa y no debe usarse en bombas de infusión ni en bombas de insulina externas o implantadas.

Precauciones: En los pacientes con trastornos renales, las necesidades de insulina pueden reducirse a causa de la disminución de su metabolismo. En los ancianos, el deterioro progresivo de la función renal puede producir una disminución constante de los requerimientos de insulina.

En los pacientes con trastornos hepáticos severos, las necesidades de insulina pueden disminuir a causa de la reducción de la capacidad de gluconeogénesis y a la disminución del metabolismo de la insulina.

Si el control de la glucemia no es óptimo o si el paciente muestra tendencia a episodios hiper o hipoglucémicos, antes de considerar el ajuste de la dosis de insulina es esencial revisar el grado de adherencia al tratamiento por parte del paciente, los sitios y las técnicas oportunas de inyección y todos los demás factores relevantes.

Hipoglucemia

Puede producirse hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con las necesidades de insulina.

Hay que tener especial cuidado, y es recomendable intensificar el control de la glucemia, en pacientes en los cuales los eventos hipoglucémicos puedan tener especial relevancia clínica, como los pacientes con estenosis significativa de las arterias coronarias o de los vasos que irrigan el cerebro (riesgo de complicaciones cardíacas o cerebrales de la hipoglucemia), así como en pacientes con retinopatía proliferativa, especialmente si no se han tratado con láser (riesgo de amaurosis subsiguiente a la hipoglucemia).

Los pacientes deben conocer las circunstancias en que los síntomas de alarma de hipoglucemia se ven reducidos. Los síntomas de alarma de la hipoglucemia pueden verse modificados, y ser menos pronunciados o estar ausentes en ciertos grupos de riesgo, por ejemplo en aquellos en los que:

- El control glucémico ha mejorado notablemente
- La hipoglucemia se desarrolla gradualmente
- De edad avanzada
- Presentan una neuropatía autónoma;
- Con un largo historial de diabetes;
- Reciben tratamiento simultáneo con determinados medicamentos

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Estas situaciones pueden ocasionar una hipoglucemia grave (y posiblemente la pérdida del conocimiento) antes de que el paciente sea consciente de su hipoglucemia.

Si se observan valores normales o incluso disminuidos de hemoglobina glicosilada, hay que considerar la posibilidad de que existan episodios recurrentes e inadvertidos (especialmente nocturnos) de hipoglucemia.

El cumplimiento por parte del paciente de la pauta posológica, el régimen dietético, la correcta administración de insulina y el reconocimiento de los síntomas de hipoglucemia, son esenciales para reducir el riesgo de hipoglucemia. Los factores que incrementan la sensibilidad a la hipoglucemia requieren una especial vigilancia y pueden obligar al ajuste de la dosis. Entre ellos se cuentan:

- El cambio del área de inyección;
- El incremento de la sensibilidad a la insulina (por ej.: al eliminar factores de estrés);
- El ejercicio físico no habitual, aumentado o prolongado;
- Una enfermedad intercurrente (por ej.: vómitos, diarrea);
- Ingesta inadecuada de alimentos;
- Omisión de comidas;
- Consumo de alcohol;
- Ciertos trastornos de descompensación del sistema endócrino (por ej.: hipotiroidismo e insuficiencia adrenocortical o de la pituitaria anterior);
- El tratamiento en concomitancia con ciertos medicamentos.

Enfermedades intercurrentes

Las enfermedades intercurrentes exigen una intensificación del control metabólico. En muchos casos, está indicada la realización de análisis de orina para detectar la presencia de cuerpos cetónicos y a menudo hay que ajustar la dosis de insulina, siendo frecuente que aumente la necesidad de la misma. Los pacientes con diabetes del tipo 1 deben continuar consumiendo al menos una pequeña cantidad de carbohidratos de forma periódica, aun cuando sean incapaces de comer o coman sólo un poco, o padezcan vómitos, etc., y nunca deben interrumpir completamente la administración de insulina.

Advertencias: No Informa.

Reacciones Adversas: La hipoglucemia, que es, por lo general, el efecto indeseable más frecuente de la terapia con insulina, puede producirse si la dosis de insulina es muy elevada en relación con las necesidades de la misma.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Las crisis hipoglucémicas severas, especialmente si muestran un patrón recurrente, pueden producir eventos neurológicos, incluyendo coma y convulsiones. Los episodios hipoglucémicos prolongados o graves pueden tener un desenlace fatal.

En muchos pacientes, los signos y síntomas de neuroglucopenia están precedidos por signos de contra regulación adrenérgica. En general, cuanto mayor y más rápido es el descenso de la glucemia, más marcado es el fenómeno de contra regulación y sus síntomas.

Se han informado errores de medicación en los que otras formulaciones de Insuman® N u otras insulinas fueron administradas accidentalmente.

Las siguientes reacciones adversas relacionadas procedentes de investigación clínica se describen a continuación utilizando la clasificación órgano- sistema y en orden decreciente: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$), desconocidas (no se pueden estimar de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo.

Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones inmediatas de tipo alérgico frente a la insulina o los excipientes (frecuencia desconocida) pueden ser, por ejemplo, asociadas a reacciones cutáneas generalizadas (frecuencia desconocida), edema angioneurótico (frecuencia desconocida), broncoespasmo (frecuencia desconocida), hipotensión (frecuencia desconocida) y shock (poco frecuente), pueden conllevar riesgo de vida.

La administración de insulina puede dar lugar a la formación de anticuerpos anti-insulina (frecuencia desconocida). En raras ocasiones, la presencia de estos anticuerpos puede precisar un ajuste de la dosis de insulina para corregir una tendencia a la hiperglucemia o a la hipoglucemia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

La insulina puede ocasionar retención de sodio (frecuencia desconocida) y edema (común), especialmente si el tratamiento insulínico intensivo corrige un control metabólico previo deficiente.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Trastornos oculares

Un cambio importante en el control de la glucemia puede provocar un trastorno visual temporal (frecuencia desconocida), debido a la alteración temporal de la turgencia y del índice de refracción del cristalino.

La mejoría a largo plazo del control de la glucemia reduce el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Sin embargo, la intensificación de la terapia con insulina, con una abrupta mejoría del control de la glucemia, puede dar lugar a un deterioro temporal de la retinopatía diabética (frecuencia desconocida). En pacientes con retinopatía proliferativa (frecuencia desconocida), en particular si no fueron tratados con fotocoagulación, los episodios hipoglucémicos severos pueden ocasionar una amaurosis transitoria.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Al igual que con cualquier terapia insulínica (frecuencia desconocida), se puede producir una lipodistrofia en el punto de inyección que retrase la absorción local de la insulina. El cambio continuo del lugar de inyección dentro de un área de inyección determinado puede ser útil para disminuir o evitar estas reacciones.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Las reacciones leves en el sitio de inyección pueden ocurrir comúnmente. Estas reacciones incluyen eritema en el lugar de inyección (frecuencia desconocida), dolor en el lugar de inyección (frecuencia desconocida), prurito lugar de la inyección (frecuencia no conocida), urticaria en el lugar de inyección (frecuencia desconocida), tumefacción en el lugar de inyección (frecuencia desconocida), o inflamación (frecuencia desconocida).

La mayor parte de las reacciones leves a las insulinas en el lugar de inyección, se resuelven habitualmente en unos días o en pocas semanas.

Dosificación y Grupo Etario: Los niveles de glucemia deseados, las preparaciones de insulina que se van a utilizar y la pauta posológica (dosis e intervalos) deben determinarse de manera individual y ajustarse de acuerdo con la dieta, actividad física y estilo de vida del paciente.

Dosis diarias y momentos de administración

No existen reglas fijas sobre la pauta posológica de insulina. Sin embargo, la dosis promedio que se necesita suele ser de 0,5 a 1,0 UI por kg de peso corporal al día. Las necesidades metabólicas basales representan el 40% al 60% de las necesidades diarias totales. Insuman® N se inyecta por vía subcutánea 45 – 60 minutos antes de la comida.

Cambio a Insuman® N

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Al cambiar a los pacientes de una preparación de insulina a otra, puede ser necesario ajustar la pauta posológica. Así ocurre, por ejemplo, al pasar de:

- Una insulina animal (especialmente insulina bovina) a insulina humana.
- Una preparación de insulina humana a otra.
- Un régimen exclusivo con insulina regular a otro con una insulina de acción más larga.

La necesidad de ajustar la dosis (por ej.: reducirla) puede ponerse de manifiesto inmediatamente después del cambio de tratamiento. También puede aparecer de forma gradual en un período de varias semanas.

Tras el cambio de una insulina animal a insulina humana, puede ser necesario reducir la pauta posológica, en especial en pacientes que:

- Hayan estado controlados previamente con niveles de glucemia bastante bajos.
- Tengan tendencia a la hipoglucemia.
- Hayan necesitado previamente dosis altas de insulina debido a la presencia de anticuerpos anti-insulina.

Durante el cambio de la insulina y en las semanas siguientes se recomienda establecer un estrecho monitoreo metabólico. En los pacientes que precisen dosis altas de insulina por la presencia de anticuerpos anti-insulina, se debe considerar la posibilidad de llevar a cabo el cambio bajo supervisión médica en un hospital o contexto semejante.

Ajuste secundario de la dosis

La mejora del control metabólico puede dar lugar a una mayor sensibilidad a la insulina, con la reducción consiguiente de las necesidades de esta. Puede requerirse asimismo un ajuste de la dosis, por ejemplo:

- Si se produce un cambio en el peso del paciente.
- Si cambia el estilo de vida del paciente.
- Si aparecen otras circunstancias que puedan inducir una mayor sensibilidad a la hipo- o – hiperglucemia.

Poblaciones especiales

Ancianos

En ancianos el requerimiento de insulina puede disminuir.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En pacientes ancianos con diabetes, es recomendable ser cuidadoso en el dosaje inicial, el aumento de dosis y el mantenimiento de la dosis para evitar reacciones hipoglucémicas. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los ancianos.

Insuficiencia hepática y renal

Las necesidades de insulina pueden ser menores en pacientes con insuficiencia hepática o renal, así como en ancianos.

Vía de Administración: Administración

Insuman® N se administra por vía subcutánea.

La absorción de insulina y, por tanto, el efecto hipoglucemiante de una dosis puede variar según se practique la inyección en un área u otra (por ej.: la pared abdominal en comparación con el muslo).

Los puntos de inyección, dentro de un área de inyección determinada, deben cambiarse de una inyección a otra.

Insuman® N no debe ser administrada por vía intravenosa.

Sólo se deben usar jeringas de inyección diseñadas para esta concentración de insulina (100 UI /ml). Las jeringas de inyección no deben contener ningún otro principio activo ni residuo (por ej.: trazas de heparina).

Interacciones Medicamentosas:

Diversas sustancias afectan al metabolismo de la glucosa y pueden requerir el ajuste de la dosis de insulina humana.

Entre las sustancias que pueden intensificar el efecto hipoglucemiante e incrementar la susceptibilidad a la hipoglucemia se cuentan los agentes antidiabéticos orales, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), la disopiramida, los fibratos, la fluoxetina, los inhibidores de la enzima monoamino-oxidasa (IMAO), la pentoxifilina, el propoxifeno, los salicilatos y los antibióticos del tipo de las sulfamidas.

Entre las sustancias que pueden reducir el efecto hipoglucemiante se incluyen corticosteroides, danazol, diazóxido, diuréticos, glucagón, isoniazida, estrógenos y progestágenos (por ej.: en los anticonceptivos orales), derivados de fenotiazina, somatotropina, agentes simpaticomiméticos (por ej.: epinefrina, salbutamol, terbutalina) y hormonas tiroideas.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Los betabloqueantes, la clonidina, las sales de litio o el alcohol pueden potenciar o debilitar el efecto hipoglucemiante de la insulina. La pentamidina puede provocar hipoglucemia que algunas veces puede ir seguida de una hiperglucemia.

Además, bajo la influencia de medicamentos simpaticolíticos como los betabloqueantes, la clonidina, la guanetidina o la reserpina, los signos de contrarregulación adrenérgica pueden atenuarse o desaparecer.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

Código ATC: A10AC01.

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

- Aprobación de Evaluación Farmacológica.
- Confirmación de Norma farmacológica correspondiente (8.2.3.0.N10).
- Aprobación de la Información Prescriptiva actualizada CCDSV6 de 23/01/2012
- Inserto armonizado para Insuman® N en Vial de 10 ml, el cual aplica para la Región de Latino América, desde México hasta Argentina, según versión CCDSV6 de 23/01/2012.

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

Composición: Cada mL contiene 100 UI de insulina humana recombinante

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Diabetes mellitus cuando es necesario tratamiento con insulina.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes, excepto cuando el tratamiento sea esencial y no se disponga de una preparación de insulina mejor tolerada, en dichos casos

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



la administración del producto solo debe continuarse bajo estricta supervisión médica y de ser necesario, en combinación con un tratamiento antialérgico concomitante.

El producto no debe usarse en casos de reducción excesiva de la glucemia (hipoglucemia) manifiesta o inminente.

Insuman® N nunca se debe inyectar por vía intravenosa y no debe usarse en bombas de infusión ni en bombas de insulina externas o implantadas.

Precauciones: En los pacientes con trastornos renales, las necesidades de insulina pueden reducirse a causa de la disminución de su metabolismo. En los ancianos, el deterioro progresivo de la función renal puede producir una disminución constante de los requerimientos de insulina.

En los pacientes con trastornos hepáticos severos, las necesidades de insulina pueden disminuir a causa de la reducción de la capacidad de gluconeogénesis y a la disminución del metabolismo de la insulina.

Si el control de la glucemia no es óptimo o si el paciente muestra tendencia a episodios hiper o hipoglucémicos, antes de considerar el ajuste de la dosis de insulina es esencial revisar el grado de adherencia al tratamiento por parte del paciente, los sitios y las técnicas oportunas de inyección y todos los demás factores relevantes.

Hipoglucemia

Puede producirse hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con las necesidades de insulina.

Hay que tener especial cuidado, y es recomendable intensificar el control de la glucemia, en pacientes en los cuales los eventos hipoglucémicos puedan tener especial relevancia clínica, como los pacientes con estenosis significativa de las arterias coronarias o de los vasos que irrigan el cerebro (riesgo de complicaciones cardíacas o cerebrales de la hipoglucemia), así como en pacientes con retinopatía proliferativa, especialmente si no se han tratado con láser (riesgo de amaurosis subsiguiente a la hipoglucemia).

Los pacientes deben conocer las circunstancias en que los síntomas de alarma de hipoglucemia se ven reducidos. Los síntomas de alarma de la hipoglucemia pueden verse modificados, y ser menos pronunciados o

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

estar ausentes en ciertos grupos de riesgo, por ejemplo en aquellos en los que:

- El control glucémico ha mejorado notablemente
- La hipoglucemia se desarrolla gradualmente
- De edad avanzada
- Presentan una neuropatía autónoma;
- Con un largo historial de diabetes;
- Reciben tratamiento simultáneo con determinados medicamentos

Estas situaciones pueden ocasionar una hipoglucemia grave (y posiblemente la pérdida del conocimiento) antes de que el paciente sea consciente de su hipoglucemia.

Si se observan valores normales o incluso disminuidos de hemoglobina glicosilada, hay que considerar la posibilidad de que existan episodios recurrentes e inadvertidos (especialmente nocturnos) de hipoglucemia.

El cumplimiento por parte del paciente de la pauta posológica, el régimen dietético, la correcta administración de insulina y el reconocimiento de los síntomas de hipoglucemia, son esenciales para reducir el riesgo de hipoglucemia. Los factores que incrementan la sensibilidad a la hipoglucemia requieren una especial vigilancia y pueden obligar al ajuste de la dosis. Entre ellos se cuentan:

- El cambio del área de inyección;
- El incremento de la sensibilidad a la insulina (por ej.: al eliminar factores de estrés);
- El ejercicio físico no habitual, aumentado o prolongado;
- Una enfermedad intercurrente (por ej.: vómitos, diarrea);
- Ingesta inadecuada de alimentos;
- Omisión de comidas;
- Consumo de alcohol;
- Ciertos trastornos de descompensación del sistema endócrino (por ej.: hipotiroidismo e insuficiencia adrenocortical o de la pituitaria anterior);
- El tratamiento en concomitancia con ciertos medicamentos.

Enfermedades intercurrentes

Las enfermedades intercurrentes exigen una intensificación del control metabólico. En muchos casos, está indicada la realización de análisis de orina para detectar la presencia de cuerpos cetónicos y a menudo hay que ajustar la dosis de insulina, siendo frecuente que aumente la

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



necesidad de la misma. Los pacientes con diabetes del tipo 1 deben continuar consumiendo al menos una pequeña cantidad de carbohidratos de forma periódica, aun cuando sean incapaces de comer o coman sólo un poco, o padezcan vómitos, etc., y nunca deben interrumpir completamente la administración de insulina.

Advertencias: No Informa.

Reacciones Adversas: La hipoglucemia, que es, por lo general, el efecto indeseable más frecuente de la terapia con insulina, puede producirse si la dosis de insulina es muy elevada en relación con las necesidades de la misma.

Las crisis hipoglucémicas severas, especialmente si muestran un patrón recurrente, pueden producir eventos neurológicos, incluyendo coma y convulsiones. Los episodios hipoglucémicos prolongados o graves pueden tener un desenlace fatal.

En muchos pacientes, los signos y síntomas de neuroglucopenia están precedidos por signos de contra regulación adrenérgica. En general, cuanto mayor y más rápido es el descenso de la glucemia, más marcado es el fenómeno de contra regulación y sus síntomas.

Se han informado errores de medicación en los que otras formulaciones de Insuman® N u otras insulinas fueron administradas accidentalmente.

Las siguientes reacciones adversas relacionadas procedentes de investigación clínica se describen a continuación utilizando la clasificación órgano- sistema y en orden decreciente: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$), desconocidas (no se pueden estimar de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo.

Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones inmediatas de tipo alérgico frente a la insulina o los excipientes (frecuencia desconocida) pueden ser, por ejemplo, asociadas a reacciones cutáneas generalizadas (frecuencia desconocida), edema angioneurótico (frecuencia desconocida), broncoespasmo (frecuencia

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



desconocida), hipotensión (frecuencia desconocida) y shock (poco frecuente), pueden conllevar riesgo de vida.

La administración de insulina puede dar lugar a la formación de anticuerpos anti-insulina (frecuencia desconocida). En raras ocasiones, la presencia de estos anticuerpos puede precisar un ajuste de la dosis de insulina para corregir una tendencia a la hiperglucemia o a la hipoglucemia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

La insulina puede ocasionar retención de sodio (frecuencia desconocida) y edema (común), especialmente si el tratamiento insulínico intensivo corrige un control metabólico previo deficiente.

Trastornos oculares

Un cambio importante en el control de la glucemia puede provocar un trastorno visual temporal (frecuencia desconocida), debido a la alteración temporal de la turgencia y del índice de refracción del cristalino.

La mejoría a largo plazo del control de la glucemia reduce el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Sin embargo, la intensificación de la terapia con insulina, con una abrupta mejoría del control de la glucemia, puede dar lugar a un deterioro temporal de la retinopatía diabética (frecuencia desconocida). En pacientes con retinopatía proliferativa (frecuencia desconocida), en particular si no fueron tratados con fotocoagulación, los episodios hipoglucémicos severos pueden ocasionar una amaurosis transitoria.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Al igual que con cualquier terapia insulínica (frecuencia desconocida), se puede producir una lipodistrofia en el punto de inyección que retrase la absorción local de la insulina. El cambio continuo del lugar de inyección dentro de un área de inyección determinado puede ser útil para disminuir o evitar estas reacciones.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Las reacciones leves en el sitio de inyección pueden ocurrir comúnmente. Estas reacciones incluyen eritema en el lugar de inyección (frecuencia desconocida), dolor en el lugar de inyección (frecuencia desconocida), prurito lugar de la inyección (frecuencia no conocida), urticaria en el lugar de inyección (frecuencia desconocida), tumefacción en el lugar de inyección (frecuencia desconocida), o inflamación (frecuencia desconocida).

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La mayor parte de las reacciones leves a las insulinas en el lugar de inyección, se resuelven habitualmente en unos días o en pocas semanas.

Dosificación y Grupo Etario: Los niveles de glucemia deseados, las preparaciones de insulina que se van a utilizar y la pauta posológica (dosis e intervalos) deben determinarse de manera individual y ajustarse de acuerdo con la dieta, actividad física y estilo de vida del paciente.

Dosis diarias y momentos de administración

No existen reglas fijas sobre la pauta posológica de insulina. Sin embargo, la dosis promedio que se necesita suele ser de 0,5 a 1,0 UI por kg de peso corporal al día. Las necesidades metabólicas basales representan el 40% al 60% de las necesidades diarias totales. Insuman® N se inyecta por vía subcutánea 45 – 60 minutos antes de la comida.

Cambio a Insuman® N

Al cambiar a los pacientes de una preparación de insulina a otra, puede ser necesario ajustar la pauta posológica. Así ocurre, por ejemplo, al pasar de:

- Una insulina animal (especialmente insulina bovina) a insulina humana.
- Una preparación de insulina humana a otra.
- Un régimen exclusivo con insulina regular a otro con una insulina de acción más larga.

La necesidad de ajustar la dosis (por ej.: reducirla) puede ponerse de manifiesto inmediatamente después del cambio de tratamiento. También puede aparecer de forma gradual en un período de varias semanas.

Tras el cambio de una insulina animal a insulina humana, puede ser necesario reducir la pauta posológica, en especial en pacientes que:

- Hayan estado controlados previamente con niveles de glucemia bastante bajos.
- Tengan tendencia a la hipoglucemia.
- Hayan necesitado previamente dosis altas de insulina debido a la presencia de anticuerpos anti-insulina.

Durante el cambio de la insulina y en las semanas siguientes se recomienda establecer un estrecho monitoreo metabólico. En los

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



pacientes que precisen dosis altas de insulina por la presencia de anticuerpos anti-insulina, se debe considerar la posibilidad de llevar a cabo el cambio bajo supervisión médica en un hospital o contexto semejante.

Ajuste secundario de la dosis

La mejora del control metabólico puede dar lugar a una mayor sensibilidad a la insulina, con la reducción consiguiente de las necesidades de esta. Puede requerirse asimismo un ajuste de la dosis, por ejemplo:

- Si se produce un cambio en el peso del paciente.
- Si cambia el estilo de vida del paciente.
- Si aparecen otras circunstancias que puedan inducir una mayor sensibilidad a la hipo- o – hiperglucemia.

Poblaciones especiales

Ancianos

En ancianos el requerimiento de insulina puede disminuir.

En pacientes ancianos con diabetes, es recomendable ser cuidadoso en el dosaje inicial, el aumento de dosis y el mantenimiento de la dosis para evitar reacciones hipoglucémicas. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los ancianos.

Insuficiencia hepática y renal

Las necesidades de insulina pueden ser menores en pacientes con insuficiencia hepática o renal, así como en ancianos.

Vía de Administración:

Insuman[®] N se administra por vía subcutánea.

La absorción de insulina y, por tanto, el efecto hipoglucemiante de una dosis puede variar según se practique la inyección en un área u otra (por ej.: la pared abdominal en comparación con el muslo).

Los puntos de inyección, dentro de un área de inyección determinada, deben cambiarse de una inyección a otra.

Insuman[®] N no debe ser administrada por vía intravenosa.

Sólo se deben usar jeringas de inyección diseñadas para esta concentración de insulina (100 UI /mL). Las jeringas de inyección no

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



deben contener ningún otro principio activo ni residuo (por ej.: trazas de heparina).

Interacciones Medicamentosas:

Diversas sustancias afectan al metabolismo de la glucosa y pueden requerir el ajuste de la dosis de insulina humana.

Entre las sustancias que pueden intensificar el efecto hipoglucemiante e incrementar la susceptibilidad a la hipoglucemia se cuentan los agentes antidiabéticos orales, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), la disopiramida, los fibratos, la fluoxetina, los inhibidores de la enzima monoamino-oxidasa (IMAO), la pentoxifilina, el propoxifeno, los salicilatos y los antibióticos del tipo de las sulfamidas.

Entre las sustancias que pueden reducir el efecto hipoglucemiante se incluyen corticosteroides, danazol, diazóxido, diuréticos, glucagón, isoniazida, estrógenos y progestágenos (por ej.: en los anticonceptivos orales), derivados de fenotiazina, somatotropina, agentes simpaticomiméticos (por ej.: epinefrina, salbutamol, terbutalina) y hormonas tiroideas.

Los betabloqueantes, la clonidina, las sales de litio o el alcohol pueden potenciar o debilitar el efecto hipoglucemiante de la insulina. La pentamidina puede provocar hipoglucemia que algunas veces puede ir seguida de una hiperglucemia.

Además, bajo la influencia de medicamentos simpaticolíticos como los betabloqueantes, la clonidina, la guanetidina o la reserpina, los signos de contrarregulación adrenérgica pueden atenuarse o desaparecer.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

Código ATC: A10AC01.

Norma Farmacológica: 8.2.3.0.N10

Adicionalmente, ésta Sala recomienda la aprobación de la Información Prescriptiva actualizada CCDSV6 de 23/01/2012 y el Inserto armonizado para Insuman[®] N en Vial de 10 ml, el cual aplica para la

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Región de Latino América, desde México hasta Argentina, según versión CCDSV6 de 23/01/2012

3.1.3.10. GREEN VIII - FACTOR VIII ANTIHEMOFÍLICO

Expediente : 20028525
Radicado : 2010140186/2011104354 / 2013063506
Fecha : 2013/06/13
Interesado : Solmedical S.A.S C.I.

Composición:

Cada frasco vial contiene 250 UI de factor VIII anti-hemofílico.
Cada frasco vial contiene 500 UI de factor VIII anti-hemofílico.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para inyección.

Indicaciones: Para el tratamiento de la hemofilia a con suministros de factor VIII de coagulación de la sangre.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes. Adminístrese con precaución durante el embarazo, úsese bajo estricta vigilancia médica. Palpitaciones o cianosis si la infusión es administrada muy rápido. Los pacientes deben observarse cercanamente para signos o síntomas de trombosis intravascular o coagulación por la inyección de una gran cantidad. No use si el precipitado se observa después de la reconstitución y ni en combinación con otras preparaciones. Úsese dentro de una hora de la reconstitución.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora desistimiento de la aprobación del inserto del producto de la referencia teniendo en cuenta que en el Acta No. 53 de 2011, numeral 3.1.3.3 y Acta No. 20 de 2013, numeral 3.12.21, donde se aprobó la evaluación farmacológica, las indicaciones y contraindicaciones pero no se hace referencia al inserto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo del desistimiento de la aprobación del inserto para el producto de la referencia y procede de conformidad.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



3.1.3.11. EMOCLLOT[®] 1000 U.I.

Expediente : 64092
Radicado : 2012144959
Fecha : 2013/06/18
Interesado : Kedrion S.P.A.

Composición: Cada vial con el liofilizado contiene factor antihemofílico humano (factor VIII) 1000,00000 IU

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de la hemofilia A. En la que esté demostrada una deficiencia de la actividad del factor VIII.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, adminístrese con precaución durante el embarazo.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre el aumento del tamaño del lote de la pasta de Cryo intermedio con cambio en el tamaño del lote del producto terminado argumentado bajo la documentación correspondiente a un cuadro con el proceso de producción detallado, certificados de calidad para producto terminado de un lote antes del aumento del tamaño del lote y otro lote con el aumento de tamaño de lote propuesto y resultados de estudios de estabilidad acelerados y naturales para 2 lotes con el aumento de tamaño de lote allegados como respuesta a auto mediante radicado No. 2013050955 del 14/05/2013.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el aumento del tamaño del lote de la pasta de Cryo intermedio con cambio en el tamaño del lote del producto terminado para el producto de la referencia.

3.1.3.12. EMOCLLOT[®] 500 U.I

Expediente : 64094
Radicado : 2012144957

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Fecha : 2013/06/18
Interesado : Kedrion S.P.A.

Composición: Cada 10 mL de solución reconstituida contiene factor antihemofílico humano (factor VIII) 500,00000 IU

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Profilaxis y tratamiento de la hemofilia.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes. Úsese bajo estricta vigilancia médica. Uso exclusivamente hospitalario.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre el aumento del tamaño del lote de la pasta de Cryo intermedio con cambio en el tamaño del lote del producto terminado argumentado bajo la documentación correspondiente a un cuadro con el proceso de producción detallado, certificados de calidad para producto terminado de un lote antes del aumento del tamaño del lote y otro lote con el aumento de tamaño de lote propuesto y resultados de estudios de estabilidad acelerados y naturales para 2 lotes con el aumento de tamaño de lote.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el aumento del tamaño del lote de la pasta de Cryo intermedio con cambio en el tamaño del lote del producto terminado para el producto de la referencia.

3.1.3.11. INSULINA GLARGINA 100 UI/mL

Expediente : 20060229
Radicado : 13049857
Fecha : 2013/06/21
Interesado : Vitalchem Laboratories de Colombia S.A.
Fabricante : Landsteiner Scientific S.A. de C.V.

Composición: Cada mL contiene 100 UI de insulina glargina.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Insulina Glargina está indicada para pacientes con Diabetes Mellitus tipo I y II que requieren manejo terapéutico con insulina.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la insulina glargina o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

La insulina glargina no se utilizará para tratamiento de pacientes con cetoacidosis.

Precauciones: No se han llevado a cabo estudios clínicos para evaluar el uso de Insulina glargina durante el embarazo. Se tiene evidencia de estudios realizados en animales utilizando dosis de 6 hasta 40 veces más la dosis utilizada para seres humanos y han demostrado que no hay efecto dañino directo sobre el embarazo.

Durante el embarazo es necesario que las pacientes con diabetes diagnosticada previamente o en el caso de diabetes gestacional, mantengan un control adecuado de la glucemia durante todo el embarazo. Durante el primer trimestre del embarazo, las necesidades de insulina pueden disminuir e incrementarse durante el segundo y tercer trimestre. En el momento del parto, nuevamente las necesidades disminuyen. Se deberá tener un control cuidadoso y adecuado de la glucemia en toda paciente embarazada con diabetes.

Las pacientes con diabetes que pretendan embarazarse o tengan conocimiento de que se encuentran embarazadas, deberán consultar a su médico.

Mujeres diabéticas en tratamiento con Insulina glargina, generalmente requieren ajuste del tratamiento de la dieta durante la lactancia.

Advertencias: La terapia con Insulina requiere generalmente de habilidades apropiadas sobre el automanejo de la diabetes incluyendo monitoreo de la glucosa técnicas de inyección apropiadas y manejo de la hipo e hiperglucemia. Los pacientes deben ser instruidos sobre tales procedimientos de automanejo. Adicionalmente los pacientes deben ser instruidos sobre el manejo de situaciones especiales como la omisión o inadecuada dosis de insulina, la administración inadvertida de una dosis alta de insulina la ingestión inadecuada de alimentos o la omisión de comidas. El grado de participación del paciente en el manejo de su enfermedad es variable y determinado generalmente por el médico.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



El tratamiento de insulina requiere vigilancia constante sobre la posibilidad de hiper e hipoglucemia. Los pacientes y sus familiares deben conocer los pasos a seguir si se presenta o se sospecha de hiperglucemia o hipoglucemia y deben aprender a conocer los cuadros clínicos y cuándo informar al médico.

En caso de control insuficiente de la glucosa o de una tendencia a episodios de hiper o hipoglucemia antes de considerar un ajuste de la dosis debe revisarse el apego de los pacientes al régimen de tratamiento prescrito, los sitios de inyección, la técnica de inyección y cualquier otro factor que pudiera influir.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis debe ser individualizada, según los requerimientos del paciente se sugiere iniciar de 0.1 a 0.2 UI/Kg peso/día o según criterio del médico. El control de las concentraciones de glucemia (concentración deseada), las dosis y tiempo de administración serán determinadas y ajustadas de manera individual.

Se llevaran a cabo ajustes de la dosis, en caso de cambio en el peso corporal, modificación del estilo de vida o cuando se presenten circunstancias que condicionen hipoglucemia o hiperglucemia. Cualquier ajuste se realizará con precaución y siempre bajo supervisión médica.

En los regímenes de administración en bolo basal comúnmente 40 a 60% de la dosis diaria es administrada como insulina glargina para cubrir las necesidades basales de insulina.

En terapia combinada con antidiabéticos orales, en pacientes con diabetes tipo II, se iniciará con una dosis de 10UI/día de insulina glargina, (0.364mg/día) la estrategia terapéutica subsiguiente se ajusta de manera individual.

Todo paciente diabético deberá vigilar la glucosa sanguínea durante su tratamiento, mediante glucometría diaria.

Uso pediátrico: La Insulina Glargina se puede utilizar en niños a partir de los 6 años de edad, no se tiene experiencia en niños menores de 6 años.

Uso geriátrico: en este grupo de edad, se recomienda evaluar la dosis inicial, ajuste y dosis de mantenimiento con cuidado, para evitar las reacciones hipoglucémicas. Con frecuencia en este grupo de edad no es posible reconocer fácilmente un cuadro de hipoglucemia, por lo que se reitera la necesidad de vigilancia

Vía de Administración: Insulina Glargina se debe administrar por vía subcutánea una vez cada 24 horas, a cualquier hora del día, a la misma hora todos los días.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Interacciones: El metabolismo de la glucosa, puede ser afectado por el uso de algunas sustancias, por lo tanto se deberá ajustar la dosis de insulina y tener un control clínico y de laboratorio estrecho.

Medicamentos que pueden condicionar efecto hipoglucemiante (e incrementar la susceptibilidad a la hipoglucemia) son:

- Antidiabéticos orales
- Inhibidores de la ECA
- Salicilatos
- Disopiramida
- Fibratos
- Fluoxetina
- Inhibidores de la MAO
- Pentoxifilina
- Propoxifeno
- Antibióticos sulfonamídicos
- Quinolonas

Medicamentos que pueden condicionar efecto hipoglucemiante son:

- Corticosteroides
- Danazol
- Diazóxido
- Diuréticos
- Fármacos Simpaticomiméticos (como epinefrina, salbutamol y terbutalina) glucagón, isoniazida, derivados de fenotiacinas, somatotropina y hormonas tiroideas).
- Estrógenos y progestágenos (por ejemplo en anticonceptivos orales).
- Inhibidores de proteasas
- Medicamentos antipsicóticos atípicos (por ejemplo Olanzapina y clozapina).

Los betabloqueadores, la clonidina, las sales de litio y el alcohol pueden potenciar o debilitar el efecto hipoglucemiante de la insulina. La pentamidina puede causar hipoglucemia que en ocasiones puede ir seguida de hiperglucemia. Adicionalmente bajo la influencia de medicamentos simpaticolíticos como betabloqueadores, clonidina, guanetidina y reserpina pueden reducirse o desaparecer los signos de contrarregulación adrenérgica.

Efectos Adversos:

Hipoglucemia: Es la reacción adversa más frecuente de la terapia con insulina, puede presentarse cuando la dosis de insulina es demasiado elevada con

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



relación al requerimiento de ésta. Como con todas las insulinas las crisis hipoglucémicas severas, especialmente cuando son recurrentes pueden provocar daño neurológico. Los episodios hipoglucémicos prolongados o severos pueden poner en riesgo la vida. En muchos pacientes los signos y síntomas de hipoglucemia a nivel neuronal, son precedidos por signos de contra regulación adrenérgica. En general cuanto mayor y más rápida es la reducción de la glucemia más pronunciada es el fenómeno de contra regulación y sus síntomas.

Alteraciones visuales: Las alteraciones en el control de la glucemia, pueden condicionar deterioro transitorio de la visión (secundario a alteraciones en la turgencia e índice de refracción de los cristalinos). El buen control glucémico, a largo plazo reduce el riesgo de progresión de la retinopatía diabética. Sin embargo como para todos los regímenes de insulina la intensificación de la terapia con insulina que conlleva a una abrupta mejoría en el control glucémico puede ser asociada con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética. Las crisis hipoglucémicas severas pueden provocar amaurosis transitoria en pacientes con retinopatía proliferativa especialmente cuando no ha sido tratada con fotocoagulación.

Lipodistrofia: Esta es una reacción que puede presentarse con cualquier tratamiento a base de insulinas. Se presenta en el sitio de la inyección y condicionar retardo en la absorción local de la insulina. En los estudios clínicos se observó lipohipertrofia en 1 a 2% de los pacientes tratados con regímenes que incluían insulina glargina mientras que no fue común la lipoatrofia. El cambio continuo del lugar de inyección dentro de un área determinada puede contribuir a reducir o prevenir estas reacciones.

Reacciones alérgicas y en el sitio de la inyección: En los estudios clínicos con regímenes que incluían insulina glargina se observaron reacciones en el sitio de la inyección en 3 a 4% de los pacientes. Dichas reacciones incluyeron: enrojecimiento, dolor, prurito, urticaria, hinchazón, e inflamación. La mayoría de las reacciones son leves y se presentan en el sitio de inyección, se resuelven sin tratamiento en unos cuantos días a semanas. Las reacciones alérgicas de tipo inmediato son raras. Tales reacciones a la insulina (incluyendo a la insulina glargina) o a los excipientes pueden asociarse a: reacciones cutáneas generalizadas, angioedema, broncospasmo, hipotensión y choque y pueden poner en riesgo la vida.

Asociación del uso de insulina Glargina y el desarrollo de cáncer 1-5: recientemente se han publicado datos sobre la posible asociación entre el uso

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



de insulina glargina y desarrollo de cáncer. Los reportes procedentes de Europa corresponden a tres estudios, realizados en Suecia, Escocia, Alemania.

- Dos estudios retrospectivos, Escocia (enero 2002-diciembre 2005) como en Suecia (julio-diciembre 2005) donde analizaron bases de datos, observado: Una asociación entre el diagnóstico de cáncer de mama y el uso de insulina glargina en monoterapia;
- Que el grupo de pacientes que utilizaba este análogo de insulina junto con otros tipos de insulina no mostró este incremento de riesgo.
- Que no se observó esta asociación con otros tipos de cáncer.

En estos dos estudios no se analizó la relación con la dosis de insulina.

Un tercer estudio, retrospectivo, realizado en Alemania, analizó los datos de 127,031 pacientes (enero de 1998 a junio 2005) y concluye:

- Que existe una asociación positiva, dosis-dependiente entre el uso de insulina glargina y otras, con el diagnóstico de cáncer,
- Que la incidencia de cáncer fue más alta en pacientes que utilizaban insulina glargina vs otras insulinas, sin embargo, no se dispone de información de los tipos de cáncer estudiados.

En Reino Unido de igual manera se realizó un estudio retrospectivo, donde el objetivo fue evaluar la incidencia de tumores sólidos en pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo II, bajo tratamiento con hipoglucemiantes orales, insulina glargina, u otras insulinas. Un total de 62,000 pacientes fueron evaluados. Las conclusiones fueron

- No hay incremento en la incidencia de tumores sólidos en pacientes bajo tratamiento con medicamentos como metformina
- No se observó asociación entre el uso de insulina glargina, u otros tipos de insulina, y diagnóstico de cáncer de mama, colo-rectal, pancreático o de próstata.

Con los datos obtenidos, la agencia Europea de medicamentos (EMA) concluyó lo siguiente:

1. En el momento actual, no se cuenta con evidencia científica que asegure que hay una relación directa entre el uso de insulina glargina y desarrollo de cáncer
2. No hay evidencia de riesgo en pacientes con diabetes tipo 1, dado que los estudios incluyeron fundamentalmente pacientes con diabetes tipo 2.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

3. Los análogos de insulina de “acción corta” no parecen asociarse a este riesgo potencial.

Se considera que la información disponible en el momento actual sobre este riesgo potencial es insuficiente, por lo tanto, no se recomienda el cambio de tratamiento de los pacientes que utilizan insulina glargina, salvo que se juzgue conveniente, como medida precautoria, a exclusivo criterio del médico tratante.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

Código ATC: A10A E04.

El interesado presente a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Acta No. 23 de 2013, numeral 3.1.3.14, con el fin de continuar con la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia, por cuanto los estudios clínicos presentados son incompletos para su evaluación, en relación con la inmunogenicidad y eficacia. Adicionalmente los estudios presentados para su caracterización se realizaron con otro producto.

Siendo las 16:30 horas del 12 de agosto de 2013, se da por terminada la sesión extra ordinaria presencial 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

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

MARIO FRANCISCO GUERRERO PABÓN
Miembro SEMPB Comisión Revisora

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL GUTIERREZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

LUCÍA DEL ROSARIO ARTEAGA DE GARCÍA
Miembro SEMPB Comisión Revisora

CLAUDIA YANETH NIÑO CORDERO
Coordinadora del Grupo de apoyo de las
Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Revisó: CARLOS AUGUSTO SÁNCHEZ ESTUPIÑAN
Director de Medicamentos y Productos Biológicos
Secretario Técnico 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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA