



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 08

SESIÓN EXTRAORDINARIA – PRESENCIAL

25 DE FEBRERO 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 8:00 horas se da inicio a la sesión extraordinaria - 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
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. Fabio Ancízar Aristizábal Gutierrez
Camilo Arturo Ramírez Jiménez – Secretario Ejecutivo SEMPB

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**

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Se aprueban y firman las Actas:

No. 01 del 31 de enero de 2013
No. 02 del 01 de febrero de 2013
No. 03 del 05 de febrero de 2013
No. 04 del 06 de febrero de 2013
No. 05 del 07 de febrero de 2013

3. TEMAS A TRATAR

3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO

3.1.1.1. SEREPROST

Expediente : 20057445
Radicado : 2012150515
Fecha : 2012/12/14
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición:

Cada cápsula condene 4 mg de silodosina.

Cada cápsula condene 8 mg de silodosina.

Forma farmacéutica: Cápsulas.

Indicaciones: Tratamiento de los signos y síntomas de la hiperplasia prostática benigna (HPB).

Contraindicaciones: Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL/min), insuficiencia hepática grave (Child-Pugh de 10 o más), la administración conjunta con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, claritromicina, itraconazol, ketoconazol, ritonavir).

Precauciones: Antes del iniciar el tratamiento con silodosina, en todos los pacientes con diagnóstico de HPB se debe descartar carcinoma de la próstata.

- Embarazo: Categoría B. No indicado para su uso en mujeres.
- Lactancia: Desconocido. No está indicado el uso de silodosina en mujeres.

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



- Niños: La seguridad y eficacia no se ha establecido.
- Ancianos: El riesgo de hipotensión ortostática puede ser aumentado.
- Función Renal: Las concentraciones en plasma fueron aproximadamente 3 veces mayores y la vida media se prolongó 2 veces en individuos con insuficiencia renal moderada. Utilizar con precaución y en dosis reducidas en pacientes con insuficiencia renal moderada. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml / min).
- Función hepática: Está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.
- Otros: muy ocasionalmente puede aparecer deterioro cognitivo y motor, Síndrome del iris flácido intraoperatorio durante la cirugía de catarata en pacientes que reciben tratamiento o previamente tratados con alfa-1 bloqueantes.
- Hipotensión ortostática: Hipotensión postural, con o sin síntomas, puede ocurrir al inicio del tratamiento.
- Cáncer de próstata: Descartar antes de comenzar la terapia.

Sobredosis:

Síntomas: Hipotensión postural.

Información para el paciente:

- Precaución al conducir, al operar maquinaria, o al hacer tareas peligrosas al iniciar el tratamiento.
- Instruya a los pacientes para que lo tomen con alimentos.
- Instruya a los pacientes para informar al oftalmólogo sobre el uso de silodosina antes de la cirugía de cataratas u otros procedimientos que afectan al ojo, incluso si el paciente ya no está tomando el fármaco.

Advertencias:

Sobredosis:

Síntomas: Hipotensión postural.

Información para el paciente:

- Precaución al conducir, al operar maquinaria, o al hacer tareas peligrosas al iniciar el tratamiento.
- Instruya a los pacientes para que lo tomen con alimentos.
- Instruya a los pacientes para informar al oftalmólogo sobre el uso de silodosina antes de la cirugía de cataratas u otros procedimientos que afectan al ojo, incluso si el paciente ya no está tomando el fármaco.

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



Dosificación y Grupo etario: Adultos: 4 a 8 mg una vez al día con una comida.

Modificación de la Dosis

Adultos: Insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina 30 a 50 mL/min) 4 mg una vez al día con una comida. Consejos generales: Debe tomarse con alimentos. Proteger de la luz y la humedad.

Vía de administración: Oral.

Interacciones: Otros alfa-bloqueadores (por ejemplo, la tamsulosina) pues pueden ocurrir efectos aditivos farmacológicos y reacciones adversas sumatorias. Evitar la coadministración con silodosina.

Antihipertensivos: Utilizar con precaución y controlar las reacciones adversas. El riesgo de mareos e hipotensión ortostática puede estar aumentado.

Inhibidores moderados del CYP3A4 (por ejemplo, diltiazem, eritromicina, verapamilo). Las concentraciones plasmáticas de la silodosina pueden estar elevadas, con aumento de los efectos farmacológicos y reacciones adversas. Utilizar con precaución y controlar las reacciones adversas.

Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (por ejemplo, sildenafil, tadalafil): El riesgo de mareos y reacciones ortostáticas puede estar aumentado. Utilizar con precaución y controlar la PA.

Inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, claritromicina, itraconazol, ketoconazol, ritonavir): Las concentraciones plasmáticas de Silodosina pueden estar elevadas lo que aumenta los efectos farmacológicos y el riesgo de reacciones adversas. La coadministración con silodosina está contraindicada.

Inhibidores de la glicoproteína-P (por ejemplo, ciclosporina). La exposición a la silodosina puede estar aumentada. La coadministración con silodosina no se recomienda.

Efectos adversos: Cardiovascular: Hipotensión ortostática (3%); SNC: Mareo (3%), dolor de cabeza (2%); astenia, insomnio (1% a 2%); Dermatológicos: Purpura, erupción cutánea tóxica; ORL: Congestión nasal, nasofaringitis (2%); rinorrea (1% a 2%); GI: diarrea (3%); Genitourinario: eyaculación retrógrada; aumento del antígeno prostático específico (1% a 2%); Hepático: Insuficiencia hepática asociada con el aumento de los valores de transaminasas, ictericia; Respiratorio: Sinusitis (1% a 2%).

Misceláneo: Dolor abdominal (1% a 2%).

Condición de Venta: Bajo fórmula médica.

Código ATC: G04CA04.

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 interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora 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 aprobar el producto de la referencia con la siguiente información:

Composición:

Cada cápsula condene 4 mg de silodosina.

Cada cápsula condene 8 mg de silodosina.

Forma farmacéutica: Cápsulas.

Indicaciones: Tratamiento de los signos y síntomas de la hiperplasia prostática benigna (HPB).

Contraindicaciones: Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL/min), insuficiencia hepática grave (Child-Pugh de 10 o más), la administración conjunta con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, claritromicina, itraconazol, ketoconazol, ritonavir).

Precauciones: Antes del iniciar el tratamiento con silodosina, en todos los pacientes con diagnóstico de HPB se debe descartar carcinoma de la próstata.

- **Embarazo:** Categoría B. No indicado para su uso en mujeres.
- **Lactancia:** Desconocido. No está indicado el uso de silodosina en mujeres.
- **Niños:** La seguridad y eficacia no se ha establecido.
- **Ancianos:** El riesgo de hipotensión ortostática puede ser aumentado.
- **Función Renal:** Las concentraciones en plasma fueron aproximadamente 3 veces mayores y la vida media se prolongó 2 veces en individuos con insuficiencia renal moderada. Utilizar con precaución y en dosis reducidas en pacientes con insuficiencia renal moderada. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml / min).
- **Función hepática:** Está contraindicado en pacientes 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



insuficiencia hepática grave.

- Otros: muy ocasionalmente puede aparecer deterioro cognitivo y motor, Síndrome del iris flácido intraoperatorio durante la cirugía de catarata en pacientes que reciben tratamiento o previamente tratados con alfa-1 bloqueantes.
- Hipotensión ortostática: Hipotensión postural, con o sin síntomas, puede ocurrir al inicio del tratamiento.
- Cáncer de próstata: Descartar antes de comenzar la terapia.

Sobredosis:

Síntomas: Hipotensión postural.

Información para el paciente:

- Precaución al conducir, al operar maquinaria, o al hacer tareas peligrosas al iniciar el tratamiento.
- Instruya a los pacientes para que lo tomen con alimentos.
- Instruya a los pacientes para informar al oftalmólogo sobre el uso de silodosina antes de la cirugía de cataratas u otros procedimientos que afectan al ojo, incluso si el paciente ya no está tomando el fármaco.

Advertencias:

Sobredosis:

Síntomas: Hipotensión postural.

Información para el paciente:

- Precaución al conducir, al operar maquinaria, o al hacer tareas peligrosas al iniciar el tratamiento.
- Instruya a los pacientes para que lo tomen con alimentos.
- Instruya a los pacientes para informar al oftalmólogo sobre el uso de silodosina antes de la cirugía de cataratas u otros procedimientos que afectan al ojo, incluso si el paciente ya no está tomando el fármaco.

Dosificación y Grupo etario: Adultos: 4 a 8 mg una vez al día con una comida.

Modificación de la Dosis

Adultos: Insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina 30 a 50 mL/min) 4 mg una vez al día con una comida. **Consejos generales:** Debe tomarse con alimentos. Proteger de la luz y la humedad.

Vía de administración: Oral.

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: Otros alfa-bloqueadores (por ejemplo, la tamsulosina) pues pueden ocurrir efectos aditivos farmacológicos y reacciones adversas sumatorias. Evitar la coadministración con silodosina.

Antihipertensivos: Utilizar con precaución y controlar las reacciones adversas. El riesgo de mareos e hipotensión ortostática puede estar aumentado.

Inhibidores moderados del CYP3A4 (por ejemplo, diltiazem, eritromicina, verapamilo). Las concentraciones plasmáticas de la silodosina pueden estar elevadas, con aumento de los efectos farmacológicos y reacciones adversas. Utilizar con precaución y controlar las reacciones adversas.

Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (por ejemplo, sildenafil, tadalafil): El riesgo de mareos y reacciones ortostáticas puede estar aumentado. Utilizar con precaución y controlar la PA.

Inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, claritromicina, itraconazol, ketoconazol, ritonavir): Las concentraciones plasmáticas de Silodosina pueden estar elevadas lo que aumenta los efectos farmacológicos y el riesgo de reacciones adversas. La coadministración con silodosina está contraindicada.

Inhibidores de la glicoproteína-P (por ejemplo, ciclosporina). La exposición a la silodosina puede estar aumentada. La coadministración con silodosina no se recomienda.

Efectos adversos: Cardiovascular: Hipotensión ortostática (3%); SNC: Mareo (3%), dolor de cabeza (2%); astenia, insomnio (1% a 2%); Dermatológicos: Purpura, erupción cutánea tóxica; ORL: Congestión nasal, nasofaringitis (2%); rinorrea (1% a 2%); GI: diarrea (3%); Genitourinario: eyaculación retrógrada; aumento del antígeno prostático específico (1% a 2%); Hepático: Insuficiencia hepática asociada con el aumento de los valores de transaminasas, ictericia; Respiratorio: Sinusitis (1% a 2%).

Misceláneo: Dolor abdominal (1% a 2%).

Condición de Venta: Bajo fórmula médica.

Código ATC: G04CA04.

Norma Farmacológica: 19.18.0.0.N.50

Los reportes e informes de farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas

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



Especiales - Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.1.2. DAGLA

Expediente : 20057138
Radicado : 2012148754
Fecha : 2012/12/13
Interesado : Takeda S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 50 mg de Clorhidrato de Itoprida equivalente a 45.4 mg de Itoprida.

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Procinético indicado en el tratamiento de pacientes con trastornos de la motilidad gastrointestinal, favoreciendo el vaciado gástrico.

Contraindicaciones: Pacientes con hemorragia gastrointestinal, obstrucción mecánica o perforación intestinal, pacientes con hiperprolactinemia y en pacientes con hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula. No se use en menores de 12 años.

Precauciones: El uso de Dagla en pacientes geriátricos requiere de estrecha valoración del estado de salud del paciente para evaluar el riesgo/beneficio y la necesidad de ajustar las dosis o suspender el tratamiento.

Advertencias: Ninguna conocida.

Dosificación y Grupo etario: Adultos y mayores de 12 años: 50 mg, 3 veces al día 20-30 minutos antes de las comidas. La dosis total diaria puede ajustarse según la edad del paciente y/o la intensidad de los síntomas.

Vía de administración: Oral.

Interacciones: Se debe tener precaución si se administra Dagla conjuntamente con medicamentos anticolinérgicos, ya que podrían reducir su acción terapéutica.

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**

Efectos adversos: Poco común: Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, sialorrea, dolor de cabeza, alteraciones de sueño, dolor de espalda y/o pecho, irritabilidad.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

Código ATC: A03FA.

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.

- Evaluación farmacológica.
- Información para prescribir versión 20/07/2009.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera una vez recibida y analizada la información, que no es suficientemente contundente sobre la real utilidad del producto para la indicación propuesta.

3.1.1.3. ANGIOMAX® 50 mg / mL

Expediente : 20056080
Radicado : 2012139949
Fecha : 2012/11/26
Interesado : Ferrer Colombia S.A.S

Composición: Cada vial contiene 250 mg bivalirudina.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado estéril para reconstitución.

Indicaciones: Angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP): Angiomax (bivalirudina) está indicado como anticoagulante en pacientes con angina inestable a quienes se haya practicado una angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP).

Intervención coronaria percutánea (ICP): Angiomax y el uso provisional de IPG, está indicado para utilizar como anticoagulante en pacientes sometidos a una ICP.

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



Angiomax está indicado en pacientes con o en riesgo de con trombocitopenia inducida por heparina (TIH) o síndrome de trombocitopenia-trombosis inducida por heparina (STTIH) sometidos a una ICP.

Uso con ácido acetilsalicílico: Angiomax se destina para uso con ácido acetilsalicílico y se ha estudiado solamente en pacientes que recibían ácido acetilsalicílico concomitantemente

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Angiomax en pacientes con síndromes coronarios agudos a quienes no se les haya practicado una ACTP o ICP.

Contraindicaciones: Hemorragia activa, Hipersensibilidad a Bivalirudina o a sus componentes.

Precauciones y advertencias:

- Hemorragia: la hemorragia puede producirse en cualquier otro lugar. Ante un descenso inexplicable en la presión arterial o del hematocrito suspenderse la administración de Angiomax.
- Braquiterapia arterial coronaria: Riesgo de formación de trombos en gamma braquiterapia, incluyendo desenlaces fatales.

Dosificación y Grupo Etario: Para pacientes que no tienen TIH/STTIH

- ICP/ACTP: 0,75 mg/kg intravenoso (IV) bolus seguida de una IV infusión de 1,75 mg/kg/h durante el tiempo que dure el procedimiento.
- Realizar tiempo de coagulación activado (TCA) test cinco minutos después de la administración del bolus: En caso necesario, administrar un bolus adicional de 0,3 mg/kg.
- Después de ICP/ACTP, la infusión iv puede continuar hasta 4 horas, después de las cuales una tasa de infusión de 0,2 mg/kg/h puede ser usada hasta 20 horas, si es necesario.
- Valorar la administración de glucoproteína IIb/IIIa (IPG) en caso de complicaciones durante el procedimiento

Para pacientes que tienen TIH/STTIH

- La dosis de Angiomax recomendada en los pacientes TIH/STTIH sometidos a ICP es un bolus de 0,75 mg/kg seguido de una infusión continua de 1,75 mg/kg/h para la duración del procedimiento.
- Después de ICP/ACTP, la infusión IV puede continuar hasta 4 horas, después de las cuales una tasa de infusión de 0,2 mg/kg/h puede ser usada hasta 20 horas, si es necesario.

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 pacientes con insuficiencia renal:

No se requiere reducción en la dosis de la inyección rápida. Si el aclaramiento de la creatinina es inferior a 30 mL/min, se debe considerar la reducción de la tasa de infusión a 1,0 mg/kg/h. Si un paciente está sometido a hemodiálisis, la infusión debe reducirse a 0,25 mg/kg/h.

Vía de administración: Intravenosa.

Interacciones: En los ensayos clínicos en pacientes a quienes se había practicado una ACTP/ICP, la coadministración de Angiomax con heparina, warfarina, trombolíticos o IPG, estuvo asociada con un mayor riesgo de hemorragia grave en comparación con los pacientes que no recibían estas medicaciones concomitantes.

No hay experiencia sobre la coadministración de Angiomax y expansores del plasma tales como el dextrano.

Efectos adversos: Los efectos adversos más comunes fueron hemorragia (28%). Otros efectos adversos (incidencia > 0,5%) fueron dolor de cabeza, trombocitopenia y fiebre.

Condición de Venta: Con fórmula médica.

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

- Evaluación farmacológica.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Indicaciones, Contraindicaciones, precauciones y advertencias, Posología, Forma de administración, Interacciones, Reacciones adversas y Condición de venta.

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 vial contiene 250 mg bivalirudina.

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: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Alternativo a heparina en pacientes con Angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP): Angiomax (bivalirudina) está indicado como anticoagulante en pacientes con angina inestable a quienes se haya practicado una angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP).

Alternativo a heparina en pacientes con Intervención coronaria percutánea (ICP): Angiomax y el uso provisional de IPG, está indicado para utilizar como anticoagulante en pacientes sometidos a una ICP.

Angiomax está indicado en pacientes con o en riesgo de con trombocitopenia inducida por heparina (TIH) o síndrome de trombocitopenia-trombosis inducida por heparina (STTIH) sometidos a una ICP.

Uso con ácido acetilsalicílico: Angiomax se destina para uso con ácido acetilsalicílico y se ha estudiado solamente en pacientes que recibían ácido acetilsalicílico concomitantemente

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Angiomax en pacientes con síndromes coronarios agudos a quienes no se les haya practicado una ACTP o ICP.

Contraindicaciones: Hemorragia activa, Hipersensibilidad a bivalirudina o a sus componentes.

Precauciones y advertencias:

- **Hemorragia:** la hemorragia puede producirse en cualquier otro lugar. Ante un descenso inexplicable en la presión arterial o del hematocrito suspenderse la administración de Angiomax.
- **Braquiterapia arterial coronaria:** Riesgo de formación de trombos en gamma braquiterapia, incluyendo desenlaces fatales.

Dosificación y Grupo Etario: Para pacientes que no tienen TIH/STTIH

- **ICP/ACTP:** 0,75 mg/kg intravenoso (IV) bolus seguida de una IV infusión de 1,75 mg/kg/h durante el tiempo que dure el procedimiento.

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**

- Realizar tiempo de coagulación activado (TCA) test cinco minutos después de la administración del bolus: En caso necesario, administrar un bolus adicional de 0,3 mg/kg.
- Después de ICP/ACTP, la infusión iv puede continuar hasta 4 horas, después de las cuales una tasa de infusión de 0,2 mg/kg/h puede ser usada hasta 20 horas, si es necesario.
- Valorar la administración de glucoproteína IIb/IIIa (IPG) en caso de complicaciones durante el procedimiento

Para pacientes que tienen TIH/STTIH

- La dosis de Angiomax recomendada en los pacientes TIH/STTIH sometidos a ICP es un bolus de 0,75 mg/kg seguido de una infusión continua de 1,75 mg/kg/h para la duración del procedimiento.
- Después de ICP/ACTP, la infusión IV puede continuar hasta 4 horas, después de las cuales una tasa de infusión de 0,2 mg/kg/h puede ser usada hasta 20 horas, si es necesario.

Para pacientes con insuficiencia renal:

No se requiere reducción en la dosis de la inyección rápida. Si el aclaramiento de la creatinina es inferior a 30 mL/min, se debe considerar la reducción de la tasa de infusión a 1,0 mg/kg/h. Si un paciente está sometido a hemodiálisis, la infusión debe reducirse a 0,25 mg/kg/h.

Vía de administración: Intravenosa.

Interacciones: En los ensayos clínicos en pacientes a quienes se había practicado una ACTP/ICP, la coadministración de Angiomax con heparina, warfarina, trombolíticos o IPG, estuvo asociada con un mayor riesgo de hemorragia grave en comparación con los pacientes que no recibían estas medicaciones concomitantes.

No hay experiencia sobre la coadministración de Angiomax y expansores del plasma tales como el dextrano.

Efectos adversos: Los efectos adversos más comunes fueron hemorragia (28%). Otros efectos adversos (incidencia > 0,5%) fueron dolor de cabeza, trombocitopenia y fiebre.

Condición de veta: con fórmula médica

Norma Farmacológica: 17.3.1.0.N10

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 reportes e informes de farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales - Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.1.4. MYCAMINE®

Expediente : 20056853
Radicado : 2012146740
Fecha : 2012/12/11
Interesado : I.F.U. de V. de Tecnofarma S.A.

Composición:

Cada vial contiene 50 mg de micafungina sódica.
Cada vial contiene 100 mg de micafungina sódica.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de candidiasis invasiva esofágica, profilaxis de infección por *Cándida* en pacientes sometidos a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas o pacientes que se espera presenten neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos < 500 células/ μ L) durante 10 días.

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a micafungina, a cualquier otro componente de este producto u otras equinocandinas.

Precauciones: Reacciones por hipersensibilidad: Se han informado casos aislados de reacciones serias (anafilácticas y anafilactoides) por hipersensibilidad (shock inclusive) en pacientes que recibieron Mycamine. Si se producen estas reacciones, la infusión de Mycamine debería discontinuarse y administrarse tratamiento adecuado.

Advertencias: Efectos hematológicos: Se observaron hemólisis intravascular aguda y hemoglobinuria en un voluntario sano durante la infusión de Mycamine (200 mg) y prednisolona oral (20 mg). Esta reacción fue pasajera y el sujeto no desarrolló anemia considerable. Asimismo, se han informado casos aislados de hemólisis y anemia hemolítica significativas en pacientes tratados con Mycamine. Los pacientes que desarrollan evidencia clínica o de

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



laboratorio de hemólisis o anemia hemolítica durante la terapia con Mycamine deberían seguirse de cerca a fin de detectar si estas condiciones empeoran y evaluarse en cuanto al riesgo/beneficio de continuar con la terapia con Mycamine.

Efectos hepáticos: Se han observado alteraciones en los parámetros de laboratorio en las pruebas de la función hepática en voluntarios sanos y pacientes tratados con Mycamine. En algunos pacientes con condiciones subyacentes serias que recibían Mycamine junto con múltiples medicamentos concomitantes, se produjeron alteraciones en los parámetros clínicos respecto del hígado y se informaron casos aislados de disfunción hepática significativa hepatitis e insuficiencia hepática. Los pacientes que presentan resultados anormales en las pruebas de la función hepática durante la terapia con Mycamine deberían controlarse a fin de detectar el empeoramiento de la función hepática y evaluarse en cuanto al riesgo/beneficio de continuar con la terapia con Mycamine. La función hepática debería controlarse durante el tratamiento con Mycamine. Se recomienda una discontinuación temprana en caso de aumento significativo y persistente en los niveles de AST y ALT.

Efecto Renal: Se han informado incrementos en los niveles de bum y creatinina y casos de disfunción renal aguda en pacientes que recibieron Mycamine. En ensayos controlados con Fluconazol, la incidencia de eventos adversos renales vinculados con el fármaco fue 0,4% en pacientes tratados con Mycamine y 0,5% en pacientes tratados con fluconazol. Los pacientes que presentan resultados anormales en las pruebas de la función renal durante la terapia con Mycamine deberían ser controlados a fin de detectar el empeoramiento de la función renal.

Dosificación y Grupo etario:
Niños y adolescentes, adultos y mayores.

Dosificación:
≥ 16 Años 100 mg / día Candidiasis invasiva, esofágica 150 mg / día, Profilaxis de infección por *Candida* 50 mg / día
< 16 años 100 mg / día Candidiasis invasiva, Profilaxis de infección por *candida* 50 mg / día.

Vía de administración: Intravenosa I.V.

Interacciones: Se realizó un total de 14 estudios de interacciones medicamentosas en pacientes voluntarios para evaluar el potencial de

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 entre Mycamine y amfotericina B, micofenolato mofetilo, ciclosporina, tacrolimus, prednisolona, sirolimus, nifedipina, fluconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, y rifampina. En estos estudios, no se observó una interacción que haya alterado la farmacocinética de micafungina. No hubo efectos de dosis única o dosis múltiples de Mycamine sobre la farmacocinética de micofenolato mofetilo, ciclosporina, tacrolimus, prednisolona, fluconazol y voriconazol. El AUC de sirolimus aumentó un 21% sin efectos sobre la concentración máxima (C_{max}) en la presencia de Mycamine en estado basal en comparación con sirolimus solo. El AUC de Nifedipina y la C_{max} aumentaron un 18% y 42%, respectivamente, en la presencia de Mycamine en estado basal en comparación con nifedipina sola. El AUC de itraconazol y la C_{max} aumentaron un 22% y 11%, respectivamente. Los pacientes que reciben sirolimus, nifedipina o itraconazol en combinación con Mycamine deben ser monitoreados por toxicidad de sirolimus, nifedipina o itraconazol y, si es necesario, se deben reducir las dosis de estas últimas drogas. Micafungina no es ni un sustrato ni un inhibidor P-licoproteína y, por lo tanto, no se esperaba que altere la actividad del transporte de la droga mediada por la P-licoproteína.

Efectos adversos: El perfil de seguridad de Micafungina se basa en 3028 pacientes tratados con micafungina en estudios clínicos: 2002 pacientes con infecciones por candida (incluida candidemia, candidiasis invasiva y candidiasis esofágica) y 651 por profilaxis de micosis sistémicas. Los pacientes tratados con micafungina en estudios clínicos representan una población en estados críticos que requiere múltiples medicamentos incluida quimioterapia antineoplásica, inmunodepresores sistémicos potentes y antibióticos de amplio espectro. Estos pacientes tuvieron una amplia variedad de patologías complejas subyacentes, tales como tumores hematológicos malignos e infección por HIV, o recibieron un trasplante, y/o estuvieron en terapia intensiva. Los pacientes tratados profilácticamente con micafungina fueron aquellos sometidos a trasplantes de células madre hematopoyéticas que tenían alto riesgo de infección fúngica.

En general el 32.2% de los pacientes experimentaron reacciones adversas a la droga, las reacciones adversas más frecuentes informadas fueron las náuseas (2,8%), fosfatasa alcalina en sangre aumentada (2,7%) flebitis (2.5%, principalmente en pacientes infectados con HIV con líneas periféricas), vómitos (2.5%), y aspartato aminotransferasa aumentada (2,3%). No se observaron diferencias clínicamente significativas cuando los datos de seguridad fueron analizados por género o raza.

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 se clasificaron por sistema y órgano y término preferido de MedDRA. Dentro de cada agrupamiento de frecuencia, se presentan los efectos no deseados según la gravedad que va decreciendo.

Condición de Venta: Fórmula médica.

Código ATC: J02AX05.

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 en las concentraciones de 50 mg y 100 mg.

- Evaluación Farmacológica.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Protección a la data de la información no divulgada así como la declaración de nueva entidad química establecida por el decreto 2085 de 2002.

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 vial contiene 50 mg de micafungina sódica.

Cada vial contiene 100 mg de micafungina sódica.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Tratamiento **ALTERNATIVO** para candidiasis invasiva esofágica, profilaxis de infección por *Cándida* en pacientes sometidos a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas o pacientes que se espera presenten neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos < 500 células/ μ L) durante 10 días.

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a micafungina, a cualquier otro componente de este producto u otras equinocandinas.

Precauciones: Reacciones por hipersensibilidad: Se han informado casos aislados de reacciones serias (anafilácticas y anafilactoides) por

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



hipersensibilidad (shock inclusive) en pacientes que recibieron Mycamine. Si se producen estas reacciones, la infusión de Mycamine debería discontinuarse y administrarse tratamiento adecuado.

Advertencias: Efectos hematológicos: Se observaron hemólisis intravascular aguda y hemoglobinuria en un voluntario sano durante la infusión de Mycamine (200 mg) y prednisolona oral (20 mg). Esta reacción fue pasajera y el sujeto no desarrolló anemia considerable. Asimismo, se han informado casos aislados de hemólisis y anemia hemolítica significativas en pacientes tratados con Mycamine. Los pacientes que desarrollan evidencia clínica o de laboratorio de hemólisis o anemia hemolítica durante la terapia con Mycamine deberían seguirse de cerca a fin de detectar si estas condiciones empeoran y evaluarse en cuanto al riesgo/beneficio de continuar con la terapia con Mycamine.

Efectos hepáticos: Se han observado alteraciones en los parámetros de laboratorio en las pruebas de la función hepática en voluntarios sanos y pacientes tratados con Mycamine. En algunos pacientes con condiciones subyacentes serias que recibían Mycamine junto con múltiples medicamentos concomitantes, se produjeron alteraciones en los parámetros clínicos respecto del hígado y se informaron casos aislados de disfunción hepática significativa hepatitis e insuficiencia hepática. Los pacientes que presentan resultados anormales en las pruebas de la función hepática durante la terapia con Mycamine deberían controlarse a fin de detectar el empeoramiento de la función hepática y evaluarse en cuanto al riesgo/beneficio de continuar con la terapia con Mycamine. La función hepática debería controlarse durante el tratamiento con Mycamine. Se recomienda una discontinuación temprana en caso de aumento significativo y persistente en los niveles de AST y ALT.

Efecto Renal: Se han informado incrementos en los niveles de bum y creatinina y casos de disfunción renal aguda en pacientes que recibieron Mycamine. En ensayos controlados con Fluconazol, la incidencia de eventos adversos renales vinculados con el fármaco fue 0,4% en pacientes tratados con Mycamine y 0,5% en pacientes tratados con fluconazol. Los pacientes que presentan resultados anormales en las pruebas de la función renal durante la terapia con Mycamine deberían ser controlados a fin de detectar el empeoramiento de la función renal.

Dosificación y Grupo etario:

Niños y adolescentes, adultos y mayores.

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



Dosificación:

≥ 16 Años 100 mg / día Candidiasis invasiva, esofágica 150 mg / día,
Profilaxis de infección por *Candida* 50 mg / día
< 16 años 100 mg / día Candidiasis invasiva, Profilaxis de infección por
candida 50 mg / día.

Vía de administración: Intravenosa I.V.

Interacciones: Se realizó un total de 14 estudios de interacciones medicamentosas en pacientes voluntarios para evaluar el potencial de interacción entre Mycamine y amfotericina B, micofenolato mofetilo, ciclosporina, tacrolimus, prednisolona, sirolimus, nifedipina, fluconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, y rifampina. En estos estudios, no se observó una interacción que haya alterado la farmacocinética de micafungina. No hubo efectos de dosis única o dosis múltiples de Mycamine sobre la farmacocinética de micofenolato mofetilo, ciclosporina, tacrolimus, prednisolona, fluconazol y voriconazol. El AUC de sirolimus aumentó un 21% sin efectos sobre la concentración máxima (Cmax) en la presencia de Mycamine en estado basal en comparación con sirolimus solo. El AUC de Nifedipina y la Cmax aumentaron un 18% y 42%, respectivamente, en la presencia de Mycamine en estado basal en comparación con nifedipina sola. El AUC de itraconazol y la Cmax aumentaron un 22% y 11%, respectivamente. Los pacientes que reciben sirolimus, nifedipina o itraconazol en combinación con Mycamine deben ser monitoreados por toxicidad de sirolimus, nifedipina o itraconazol y, si es necesario, se deben reducir las dosis de estas últimas drogas. Micafungina no es ni un sustrato ni un inhibidor P-licoproteína y, por lo tanto, no se esperaría que altere la actividad del transporte de la droga mediada por la P-licoproteína.

Efectos adversos: El perfil de seguridad de Micafungina se basa en 3028 pacientes tratados con micafungina en estudios clínicos: 2002 pacientes con infecciones por *cándida* (incluida candidemia, candidiasis invasiva y candidiasis esofágica) y 651 por profilaxis de micosis sistémicas. Los pacientes tratados con micafungina en estudios clínicos representan una población en estados críticos que requiere múltiples medicamentos incluida quimioterapia antineoplásica, inmunodepresores sistémicos potentes y antibióticos de amplio espectro. Estos pacientes tuvieron una amplia variedad de patologías complejas subyacentes, tales como tumores hematológicos malignos e infección por HIV, o recibieron 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



trasplante, y/o estuvieron en terapia intensiva. Los pacientes tratados profilácticamente con micafungina fueron aquellos sometidos a trasplantes de células madre hematopoyéticas que tenían alto riesgo de infección fúngica.

En general el 32.2% de los pacientes experimentaron reacciones adversas a la droga, las reacciones adversas más frecuentes informadas fueron las náuseas (2,8%), fosfatasa alcalina en sangre aumentada (2,7%) flebitis (2,5%, principalmente en pacientes infectados con HIV con líneas periféricas), vómitos (2,5%), y aspartato aminotransferasa aumentada (2,3%). No se observaron diferencias clínicamente significativas cuando los datos de seguridad fueron analizados por género o raza.

Las reacciones adversas se clasificaron por sistema y órgano y término preferido de MedDRA. Dentro de cada agrupamiento de frecuencia, se presentan los efectos no deseados según la gravedad que va decreciendo.

Condición de Venta: Fórmula médica.

Norma Farmacológica: 4.1.2.0.N10

Se declara el principio activo MICAFUNGINA como nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002.

Los reportes e informes de farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales - Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.1.5. MOZOBIL

Expediente : 20056150

Radicado : 2012140571

Fecha : 2012/11/27

Interesado : Genzyme de Colombia S.A. y Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada mL de solución contiene Plerixafor 20 mg.

Forma farmacéutica: Solución estéril para inyección

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



Indicaciones: Mozobil, en combinación con el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), está indicado para movilizar células madre hematopoyéticas a sangre periférica, para su recolección y para su trasplante autólogo posterior en pacientes con linfoma no Hodgkin y mieloma múltiple.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes.

Precauciones y Advertencias: Movilización de células tumorales en pacientes con leucemia

Con el propósito de movilizar células madre hematopoyéticas, Mozobil podría causar también la movilización de las células leucémicas y resultar en la contaminación subsiguiente del producto de la aféresis. Por lo tanto, Mozobil no ha sido concebido para la movilización y recolección de células madre hematopoyéticas en pacientes con leucemia.

Efectos hemáticos

Leucocitosis

La administración de Mozobil conjuntamente con G-CSF aumenta los leucocitos circulantes así como también las poblaciones de células madre hematopoyéticas. Se debe vigilar el recuento de glóbulos blancos en sangre durante el uso de Mozobil. Se debe realizar una evaluación clínica al administrar Mozobil a pacientes cuyo recuento de neutrófilos en sangre periférica sea superior a 50.000 células/mcL.

Trombocitopenia

Se ha observado trombocitopenia en pacientes que reciben Mozobil. Se debe supervisar el recuento de plaquetas de todos los pacientes que reciben Mozobil y que luego se someten a aféresis.

Posible movilización de células tumorales

Cuando Mozobil se administra conjuntamente con G-CSF para la movilización de células madre hematopoyéticas, se puede producir la liberación de células tumorales desde la médula ósea que serían luego recolectadas en el producto de la aféresis leucocitaria. Todavía no se ha estudiado en detalle el efecto de la reinfusión potencial de células tumorales.

Esplenomegalia y posible ruptura esplénica

Se observó aumento del peso absoluto y relativo del bazo asociado a hematopoyesis extramedular después de la administración diaria prolongada (2 ó 4 semanas) de plerixafor por vía subcutánea en ratas que recibieron dosis

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



aproximadamente 4 veces superiores a la dosis recomendada en humanos, ajustada según el área de superficie corporal. En los estudios clínicos no fue evaluado específicamente el efecto de Mozobil sobre el tamaño del bazo de los pacientes. Se debe evaluar la integridad del bazo de aquellos pacientes que reciben Mozobil conjuntamente con G-CSF y que informan dolor en el cuadrante abdominal superior izquierdo y/o dolor escapular o en los hombros.

Embarazo

Embarazo Categoría D

Mozobil puede causar daño fetal cuando es administrado en mujeres embarazadas. Plerixafor demostró ser teratogénico en animales. No existen estudios adecuados y controlados en mujeres embarazadas utilizando Mozobil. A mujeres en edad reproductiva se les debe recomendar evitar el embarazo durante el tratamiento con Mozobil. Si esta droga es utilizada durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, la paciente deberá ser informada acerca del riesgo potencial al feto.

Dosificación y Grupo Etario: Iniciar el tratamiento con Mozobil una vez que el paciente haya recibido una dosis diaria de G-CSF por 4 días. Administrar Mozobil aproximadamente 11 horas antes de iniciar la aféresis por un período de hasta 4 días consecutivos.

La dosis recomendada de Mozobil es de 0,24 mg/kg de peso corporal, administrada por inyección subcutánea. Utilice el peso corporal actual del paciente para calcular el volumen de Mozobil que va ser administrado. Cada frasco ampolla suministra 1,2 mL de una solución de 20 mg/mL y el volumen a administrar a los pacientes debe ser calculado mediante la siguiente ecuación:

$0,012 \times \text{peso corporal actual del paciente (en kg)} = \text{volumen a administrar (en mL)}$

En estudios clínicos, la dosis de Mozobil se ha calculado en base al peso corporal actual en pacientes cuyo peso era de hasta 175 % del peso corporal ideal. No se ha investigado la dosis ni el tratamiento con Mozobil en pacientes cuyo peso fuera de más del 175 % del peso corporal ideal.

Debido a que la exposición a plerixafor incrementa con el aumento de peso corporal, la dosis de plerixafor no debe exceder los 40 mg/día.

Posología en insuficiencia renal

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 insuficiencia renal moderada y severa (clearance de creatinina estimado (CLCR) ≤ 50 mL/min), reducir la dosis de Mozobil en un tercio a 0,16 mg/kg. Si CLCR es ≤ 50 mL/min la dosis no debe exceder 27mg/día, ya que la posología ajustada en mg/kg resulta en una exposición incrementada de plerixafor con el incremento del peso corporal. En pacientes con insuficiencia renal moderada y severa se puede predecir una exposición sistémica similar a la de los sujetos con función renal normal si la dosis es reducida en un tercio.

No se cuenta con información suficiente para recomendar dosis para pacientes en hemodiálisis.

Vía de administración: Subcutánea.

Interacciones: En base a estudios in vitro, plerixafor no es sustrato, inhibidor o inductor de las isoenzimas humanas del citocromo P450. Es poco probable que plerixafor esté involucrado en interacciones farmacológicas in vivo (droga-droga) dependientes de las enzimas del grupo citocromo P450.

Efectos adversos: Las siguientes reacciones adversas graves son discutidas en la sección de Advertencias y Precauciones:

Posible movilización de células tumorales en pacientes con leucemia

Aumento de leucocitos circulantes y disminución del recuento de plaquetas.

Posible esplenomegalia

Las reacciones adversas más comunes (≥ 10 %) informadas por pacientes que recibieron Mozobil conjuntamente con G-CSF sin tener en cuenta la causalidad y que fueron más frecuentes con Mozobil que en el grupo placebo durante la movilización de células madre hematopoyéticas y la aféresis fueron: diarrea, náusea, fatiga, reacciones en el sitio de inyección, cefaleas, artralgia, mareos y vómitos.

Los datos de seguridad correspondientes a Mozobil administrado conjuntamente con G-CSF se obtuvieron de dos estudios controlados con placebo y de 10 estudios no controlados en 543 pacientes. Los pacientes fueron tratados principalmente con dosis diarias de 0,24 mg/kg por vía subcutánea. La mediana de la exposición a Mozobil en estos estudios fue de 2 días (entre 1 a 7 días)

En dos estudios aleatorios en pacientes con linfoma no Hodgkin y mieloma múltiple, se trataron un total de 301 pacientes en el grupo de Mozobil y G-CSF y 292 pacientes en el grupo placebo y G-CSF. Los pacientes recibieron dosis

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



matutinas diarias de G-CSF de 10 microgramos/kg durante los 4 días previos a la primera dosis de Mozobil, o placebo cada mañana antes de la aféresis. Las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes que recibieron Mozobil, sin tomar en cuenta la causalidad, y que fueron más frecuentes con Mozobil que con placebo durante la movilización de células madre hematopoyéticas y la aféresis fueron:

Trastornos gastrointestinales:

Diarrea

Náuseas

Vómitos

Flatulencia

Trastornos generales y estado del área de administración:

Reacciones en el sitio de inyección

Fatiga

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo:

Artralgia

Trastornos del sistema nervioso:

Cefalea

Mareos

Trastornos psiquiátricos:

Insomnio

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones variadas, los índices de reacciones adversas que se observan en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con los índices observados en los estudios clínicos de otro fármaco, y pueden ser diferentes de los observados en la práctica.

En los estudios aleatorios, el 34% de los pacientes con linfoma no Hodgkin o mieloma múltiple tuvieron reacciones leves a moderadas en el sitio de inyección al administrar Mozobil en forma subcutánea. Estas incluyeron: eritema, hematoma, hemorragia, induración, inflamación, irritación, dolor, parestesia, prurito, sarpullido, hinchazón y urticaria.

Aproximadamente 30 minutos después de la administración de Mozobil se observaron reacciones sistémicas leves a moderadas en menos del 1% de los pacientes. Los eventos incluyeron 1 ó más de las siguientes reacciones: urticaria ($n = 2$), hinchazón periorbital ($n = 2$), disnea ($n = 1$) o hipoxia ($n = 1$). Los síntomas generalmente respondieron al tratamiento (por ejemplo:

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



antihistamínicos, corticosteroides, hidratación o suplemento de oxígeno) o se resolvieron espontáneamente.

Después de la dosis subcutánea pueden ocurrir reacciones vasovagales, hipotensión ortostática y/o síncope. En estudios clínicos de Mozobil con sujetos normales y oncológicos, menos del 1% de los pacientes experimentaron reacciones vasovagales después de la administración subcutánea de Mozobil en dosis de $\leq 0,24$ mg/kg. La mayoría de estos eventos ocurrieron durante 1 hora después de la administración de Mozobil. Debido al potencial de estas reacciones se deben tomar medidas apropiadas.

Otras reacciones adversas observadas en $< 5\%$ de los pacientes pero que se informaron como relacionadas a Mozobil durante la movilización de células madre hematopoyéticas y la aféresis incluyeron: dolor abdominal, hiperhidrosis, distensión abdominal, sequedad en la boca, eritema, molestias estomacales, malestar, hipostesia oral, estreñimiento, dispepsia y dolor osteomuscular.

Infarto de miocardio

En los estudios clínicos, 7 de los 679 pacientes oncológicos sufrieron infartos de miocardio después de la movilización de células madre hematopoyéticas con plerixafor y G-CSF. Todos los acontecimientos se produjeron al menos 14 días después de la última administración de Mozobil. Además, en el programa de uso compasivo, dos pacientes oncológicos del sexo femenino sufrieron infarto de miocardio tras la movilización de células madres hematopoyéticas con plerixafor y G-CSF. Una de estas reacciones se produjo 4 días después de la última administración de Mozobil. La falta de relación temporal en 8 de los 9 pacientes junto con el perfil de riesgo de los pacientes con infarto de miocardio, no sugiere que Mozobil produzca un riesgo independiente de infarto de miocardio en pacientes que también recibieron G-CSF.

Condición de Venta: Con fórmula médica.

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

- Evaluación Farmacológica.
- Concepto como nueva entidad química – protección decreto 2085 de 2002.
- Inclusión en normas farmacológicas.

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: Cada mL de solución contiene Plerixafor 20 mg.

Forma farmacéutica: Solución estéril para inyección

Indicaciones: Mozobil, en combinación con el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), está indicado para movilizar células madre hematopoyéticas a sangre periférica, para su recolección y para su trasplante autólogo posterior en pacientes **MOVILIZADORES POBRES DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS** con linfoma no Hodgkin y mieloma múltiple.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes.

Precauciones y Advertencias: Movilización de células tumorales en pacientes con leucemia

Con el propósito de movilizar células madre hematopoyéticas, Mozobil podría causar también la movilización de las células leucémicas y resultar en la contaminación subsiguiente del producto de la aféresis. Por lo tanto, Mozobil no ha sido concebido para la movilización y recolección de células madre hematopoyéticas en pacientes con leucemia.

Efectos hemáticos

Leucocitosis

La administración de Mozobil conjuntamente con G-CSF aumenta los leucocitos circulantes así como también las poblaciones de células madre hematopoyéticas. Se debe vigilar el recuento de glóbulos blancos en sangre durante el uso de Mozobil. Se debe realizar una evaluación clínica al administrar Mozobil a pacientes cuyo recuento de neutrófilos en sangre periférica sea superior a 50.000 células/mcL.

Trombocitopenia

Se ha observado trombocitopenia en pacientes que reciben Mozobil. Se debe supervisar el recuento de plaquetas de todos los pacientes que reciben Mozobil y que luego se someten a aféresis.

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 movilización de células tumorales

Cuando Mozobil se administra conjuntamente con G-CSF para la movilización de células madre hematopoyéticas, se puede producir la liberación de células tumorales desde la médula ósea que serían luego recolectadas en el producto de la aféresis leucocitaria. Todavía no se ha estudiado en detalle el efecto de la reinfusión potencial de células tumorales.

Esplenomegalia y posible ruptura esplénica

Se observó aumento del peso absoluto y relativo del bazo asociado a hematopoyesis extramedular después de la administración diaria prolongada (2 ó 4 semanas) de plerixafor por vía subcutánea en ratas que recibieron dosis aproximadamente 4 veces superiores a la dosis recomendada en humanos, ajustada según el área de superficie corporal. En los estudios clínicos no fue evaluado específicamente el efecto de Mozobil sobre el tamaño del bazo de los pacientes. Se debe evaluar la integridad del bazo de aquellos pacientes que reciben Mozobil conjuntamente con G-CSF y que informan dolor en el cuadrante abdominal superior izquierdo y/o dolor escapular o en los hombros.

Embarazo

Embarazo Categoría D

Mozobil puede causar daño fetal cuando es administrado en mujeres embarazadas. Plerixafor demostró ser teratogénico en animales. No existen estudios adecuados y controlados en mujeres embarazadas utilizando Mozobil. A mujeres en edad reproductiva se les debe recomendar evitar el embarazo durante el tratamiento con Mozobil. Si esta droga es utilizada durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, la paciente deberá ser informada acerca del riesgo potencial al feto.

Dosificación y Grupo Etario: Iniciar el tratamiento con Mozobil una vez que el paciente haya recibido una dosis diaria de G-CSF por 4 días. Administrar Mozobil aproximadamente 11 horas antes de iniciar la aféresis por un período de hasta 4 días consecutivos.

La dosis recomendada de Mozobil es de 0,24 mg/kg de peso corporal, administrada por inyección subcutánea. Utilice el peso corporal actual del paciente para calcular el volumen de Mozobil que va ser administrado. Cada frasco ampolla suministra 1,2 mL de una solución de 20 mg/mL y el

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



volumen a administrar a los pacientes debe ser calculado mediante la siguiente ecuación:

$0,012 \times \text{peso corporal actual del paciente (en kg)} = \text{volumen a administrar (en mL)}$

En estudios clínicos, la dosis de Mozobil se ha calculado en base al peso corporal actual en pacientes cuyo peso era de hasta 175 % del peso corporal ideal. No se ha investigado la dosis ni el tratamiento con Mozobil en pacientes cuyo peso fuera de más del 175 % del peso corporal ideal.

Debido a que la exposición a plerixafor incrementa con el aumento de peso corporal, la dosis de plerixafor no debe exceder los 40 mg/día.

Posología en insuficiencia renal

En los pacientes con insuficiencia renal moderada y severa (clearance de creatinina estimado (CLCR) ≤ 50 mL/min), reducir la dosis de Mozobil en un tercio a 0,16 mg/kg. Si CLCR es ≤ 50 mL/min la dosis no debe exceder 27mg/día, ya que la posología ajustada en mg/kg resulta en una exposición incrementada de plerixafor con el incremento del peso corporal. En pacientes con insuficiencia renal moderada y severa se puede predecir una exposición sistémica similar a la de los sujetos con función renal normal si la dosis es reducida en un tercio.

No se cuenta con información suficiente para recomendar dosis para pacientes en hemodiálisis.

Vía de administración: Subcutánea.

Interacciones: En base a estudios in vitro, plerixafor no es sustrato, inhibidor o inductor de las isoenzimas humanas del citocromo P450. Es poco probable que plerixafor esté involucrado en interacciones farmacológicas in vivo (droga-droga) dependientes de las enzimas del grupo citocromo P450.

Efectos adversos: Las siguientes reacciones adversas graves son discutidas en la sección de Advertencias y Precauciones:

Posible movilización de células tumorales en pacientes con leucemia

Aumento de leucocitos circulantes y disminución del recuento de plaquetas.

Posible esplenomegalia

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 más comunes ($\geq 10\%$) informadas por pacientes que recibieron Mozobil conjuntamente con G-CSF sin tener en cuenta la causalidad y que fueron más frecuentes con Mozobil que en el grupo placebo durante la movilización de células madre hematopoyéticas y la aféresis fueron: diarrea, náusea, fatiga, reacciones en el sitio de inyección, cefaleas, artralgia, mareos y vómitos.

Los datos de seguridad correspondientes a Mozobil administrado conjuntamente con G-CSF se obtuvieron de dos estudios controlados con placebo y de 10 estudios no controlados en 543 pacientes. Los pacientes fueron tratados principalmente con dosis diarias de 0,24 mg/kg por vía subcutánea. La mediana de la exposición a Mozobil en estos estudios fue de 2 días (entre 1 a 7 días)

En dos estudios aleatorios en pacientes con linfoma no Hodgkin y mieloma múltiple, se trataron un total de 301 pacientes en el grupo de Mozobil y G-CSF y 292 pacientes en el grupo placebo y G-CSF. Los pacientes recibieron dosis matutinas diarias de G-CSF de 10 microgramos/kg durante los 4 días previos a la primera dosis de Mozobil, o placebo cada mañana antes de la aféresis. Las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes que recibieron Mozobil, sin tomar en cuenta la causalidad, y que fueron más frecuentes con Mozobil que con placebo durante la movilización de células madre hematopoyéticas y la aféresis fueron:

Trastornos gastrointestinales:

Diarrea

Náuseas

Vómitos

Flatulencia

Trastornos generales y estado del área de administración:

Reacciones en el sitio de inyección

Fatiga

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo:

Artralgia

Trastornos del sistema nervioso:

Cefalea

Mareos

Trastornos psiquiátricos:

Insomnio

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 estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones variadas, los índices de reacciones adversas que se observan en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con los índices observados en los estudios clínicos de otro fármaco, y pueden ser diferentes de los observados en la práctica.

En los estudios aleatorios, el 34% de los pacientes con linfoma no Hodgkin o mieloma múltiple tuvieron reacciones leves a moderadas en el sitio de inyección al administrar Mozobil en forma subcutánea. Estas incluyeron: eritema, hematoma, hemorragia, induración, inflamación, irritación, dolor, parestesia, prurito, sarpullido, hinchazón y urticaria.

Aproximadamente 30 minutos después de la administración de Mozobil se observaron reacciones sistémicas leves a moderadas en menos del 1% de los pacientes. Los eventos incluyeron 1 ó más de las siguientes reacciones: urticaria (n = 2), hinchazón periorbital (n = 2), disnea (n = 1) o hipoxia (n = 1). Los síntomas generalmente respondieron al tratamiento (por ejemplo: antihistamínicos, corticosteroides, hidratación o suplemento de oxígeno) o se resolvieron espontáneamente.

Después de la dosis subcutánea pueden ocurrir reacciones vasovagales, hipotensión ortostática y/o síncope. En estudios clínicos de Mozobil con sujetos normales y oncológicos, menos del 1% de los pacientes experimentaron reacciones vasovagales después de la administración subcutánea de Mozobil en dosis de $\leq 0,24$ mg/kg. La mayoría de estos eventos ocurrieron durante 1 hora después de la administración de Mozobil. Debido al potencial de estas reacciones se deben tomar medidas apropiadas.

Otras reacciones adversas observadas en < 5% de los pacientes pero que se informaron como relacionadas a Mozobil durante la movilización de células madre hematopoyéticas y la aféresis incluyeron: dolor abdominal, hiperhidrosis, distensión abdominal, sequedad en la boca, eritema, molestias estomacales, malestar, hipoestesia oral, estreñimiento, dispepsia y dolor osteomuscular.

Infarto de miocardio

En los estudios clínicos, 7 de los 679 pacientes oncológicos sufrieron infartos de miocardio después de la movilización de células madre hematopoyéticas con plerixafor y G-CSF. Todos los acontecimientos se produjeron al menos 14 días después de la última administración de

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



Mozobil. Además, en el programa de uso compasivo, dos pacientes oncológicos del sexo femenino sufrieron infarto de miocardio tras la movilización de células madres hematopoyéticas con plerixafor y G-CSF. Una de estas reacciones se produjo 4 días después de la última administración de Mozobil. La falta de relación temporal en 8 de los 9 pacientes junto con el perfil de riesgo de los pacientes con infarto de miocardio, no sugiere que Mozobil produzca un riesgo independiente de infarto de miocardio en pacientes que también recibieron G-CSF.

Condición de venta: con fórmula médica, uso por especialistas

Normas Farmacológicas: 17.7.0.0.N10

Se declara el principio activo PLERIXAFOR como nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002.

Los reportes e informes de farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales - Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.1.6. BRINTELLIX

Expediente : 20057054

Radicado : 2012148115

Fecha : 2012/12/12

Interesado : Lundbeck Colombia S.A.S.

Fabricante: H. Lundbeck A/S, Ottiliavej 9, DK 2500 Valby, Dinamarca.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene Vortioxetina / 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]- piperazina

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos.

Indicaciones: Brintellix está indicado para el tratamiento de episodios depresivos mayores en adultos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la vortioxetina o a cualquiera de los excipientes enumerados en la fórmula.

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



Está contraindicado el uso concomitante de vortioxetina con inhibidores irreversibles no selectivos de la monoamino oxidasa (IMAO).

Precauciones: Brintellix no está recomendado para el tratamiento de la depresión en pacientes menores de 18 años ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Brintellix en este grupo etario.

Los pacientes con historia de eventos relacionados con suicidio o que exhiben un grado significativo de ideación suicida antes del comienzo del tratamiento están en mayor riesgo de ideas suicidas o de intentos de suicidio, y deben ser vigilados estrechamente durante el tratamiento.

Al igual que otros antidepresivos, Brintellix debe introducirse con precaución en pacientes con historia de convulsiones o con epilepsia no controlada.

Advertencias: Al igual que cualquier antidepresivo con efecto serotoninérgico, el síndrome serotoninérgico, un cuadro potencialmente fatal, puede producirse con Brintellix, especialmente con el uso concomitante de otros agentes, como los IMAO, que pueden afectar los sistemas neurotransmisores serotoninérgicos.

Al igual que con cualquier antidepresivo con efecto serotoninérgico, pueden aparecer anomalías hemorrágicas, como equimosis, púrpura y hemorragia gastrointestinal. Se aconseja precaución en pacientes que toman anticoagulantes y/o medicamentos que pueden afectar la función plaquetaria (p. ej., AINE o ácido acetil salicílico (ASA)), y en pacientes con tendencias hemorrágicas conocida.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis inicial recomendada de BRINTELLIX es de 10 mg una vez por día, tomada con o sin comida.

De acuerdo con la respuesta individual, la dosis se puede aumentar a un máximo de 20 mg diarios o reducir a un mínimo de 5 mg diarios.

Después de la resolución de los síntomas depresivos, se recomienda continuar el tratamiento durante un mínimo de 6 meses para consolidar la respuesta antidepresiva. Para uso en Adultos.

Vía de administración: Oral.

Interacciones: IMAO irreversibles no selectivos. Inhibidor reversible selectivo de MAO-A (moclobemida). IMAO reversible, no selectivo (linezolid). Inhibidor irreversible, selectivo de la MAO-B (selegilina, rasagilina). Medicamentos serotoninérgicos La coadministración con medicamentos serotoninérgicos (p. ej., tramadol, sumatriptán y otros triptanos) puede llevar al síndrome serotoninérgico.

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



Hierba de San Juan: *Hypericum perforatum*. Inhibidores de la Citocromo P450.
Inductores de la Citocromo P450.

Efectos adversos: La reacción adversa más común fue las náuseas. Las reacciones adversas fueron generalmente leves o moderadas y aparecieron durante las primeras dos semanas de tratamiento. Las reacciones fueron usualmente transitorias y por lo general no llevaron a interrumpir la terapia. Al igual que con cualquier droga psicoactiva, los pacientes deberán tener precaución al conducir u operar maquinaria peligrosa.

Condición de Venta: Con fórmula médica.

Código ATC: No asignado aún.

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 en las concentraciones de 5 mg, 10 mg, 15 mg, y 20 mg.

- Evaluación farmacológica.
- Declaración de nueva entidad química y protección de datos según decreto 2085 de 2002.
- Inclusión en normas Farmacológicas.
- Inserto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala considera que se requieren más estudios clínicos a largo plazo y comparativos con otros medicamentos antidepresivos que permitan evaluar la eficacia y seguridad del producto en la indicación propuesta y que determinen la dosis óptima del producto.

3.1.1.7. SEEBRIN BREEZHALER

Expediente : 20052116
Radicado : 12099478 / 13003183
Fecha : 2012/12/07
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 63 µg de bromuro de glicopirronio (equivalentes a 50 µg de glicopirronio).

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: Polvo para inhalación en cápsulas duras.

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

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

No debe utilizarse a corto plazo:

Seebri Breezhaler es un tratamiento de mantenimiento a largo plazo que se administra una vez al día y no está indicado para el tratamiento inicial de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como terapia de rescate.

Broncoespasmo paradójico:

Al igual que sucede con otras terapias inhalatorias, la administración de Seebri Breezhaler puede provocar un broncoespasmo paradójico que puede ser mortal. En caso de broncoespasmo, hay que retirar el medicamento de inmediato e instituir un tratamiento alternativo.

Efectos anticolinérgicos:

Como otros anticolinérgicos, Seebri Breezhaler debe utilizarse con cautela en los pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o con retención urinaria.

Se debe asesorar a los pacientes sobre los signos y síntomas de dicho glaucoma y hay que pedirles que dejen de utilizar Seebri Breezhaler y que se pongan en contacto con el médico de inmediato cuando aparezcan tales signos y síntomas.

Pacientes con disfunción renal grave:

En los pacientes con disfunción renal grave (tasa de filtración glomerular estimada inferior a 30 ml/min/1,73m²) o con nefropatía terminal que necesitan diálisis, Seebri Breezhaler debe utilizarse solamente si los beneficios esperados justifican los posibles riesgos. Es necesario vigilar estrechamente la posible aparición de reacciones adversas en dichos pacientes.

Dosificación y Grupo Etario:

Población destinataria general:

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 dosis recomendada de Seebri Breezhaler es la inhalación diaria del contenido de una cápsula de 50 µg usando el inhalador de Seebri Breezhaler.

Posología en poblaciones especiales

Disfunción renal:

En los pacientes con disfunción renal leve o moderada, se puede administrar la dosis recomendada de Seebri Breezhaler. En los pacientes con disfunción renal grave o con nefropatía terminal que necesitan diálisis, Seebri Breezhaler se utilizará solamente si los beneficios previstos justifican los posibles riesgos.

Disfunción hepática:

No se han realizado estudios específicos en pacientes con disfunción hepática. Seebri Breezhaler se elimina principalmente por vía renal, de modo que no cabe esperar un aumento importante de la exposición en tales pacientes.

Pacientes de edad avanzada:

En los pacientes mayores de 75 años, se puede administrar la dosis recomendada de Seebri Breezhaler.

Pacientes pediátricos Seebri Breezhaler no debe utilizarse en los pacientes menores de 18 años. La EPOC es una indicación de adultos únicamente.

Al prescribir Seebri Breezhaler, se debe enseñar a los pacientes a utilizar correctamente el inhalador.

Vía de administración: Las cápsulas de Seebri Breezhaler deben administrarse solo por vía inhalatoria oral, usando únicamente el inhalador de Seebri Breezhaler. No deben ingerirse.

Se recomienda administrar Seebri Breezhaler una vez al día (u.v.d), a la misma hora del día, todos los días. Si se olvida una dosis, debe administrarse la dosis siguiente cuanto antes. Se debe pedir a los pacientes que no tomen más de una dosis al día.

Las cápsulas de Seebri Breezhaler deben conservarse siempre dentro de los blísteres para protegerlas de la humedad y solo deben extraerse inmediatamente antes de usarlas.

Al prescribir Seebri Breezhaler, se debe enseñar a los pacientes a utilizar correctamente el inhalador.

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:

Efectos Adversos:

Resumen del perfil toxicológico:

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

Las reacciones adversas más características son los síntomas relacionados con el efecto anticolinérgico del medicamento, como la sequedad bucal; otros efectos gastrointestinales y signos de retención urinaria han sido infrecuentes. Entre las reacciones adversas relacionadas con la tolerabilidad local se han descrito irritaciones de la garganta, rinofaringitis, rinitis y sinusitis. Seebri Breezhaler no afecta la tensión arterial ni la frecuencia cardíaca si se administra en la dosis recomendada.

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos:

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

Tabla 1 Reacciones adversas registradas en la base de datos conjuntos de seguridad sobre la EPOC

Reacciones adversas	Bromuro de glicopirronio (50 µg, una vez al día) n=1075 N (%)	Placebo n=535 N (%)	Categoría de frecuencia
Trastornos gastrointestinales	26 (2,4)	6 (1,1)	Frecuente

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 adversas	Bromuro de glicopirronio (50 µg, una vez al día) n=1075 N (%)	Placebo n=535 N (%)	Categoría de frecuencia
- Sequedad bucal	15 (1,4)	5 (0,9)	Frecuente
- Gastroenteritis	8 (0,7)	2 (0,4)	Infrecuente
- Dispepsia	4 (0,4)	0 (0)	Infrecuente
- Caries dentales			
Trastornos psiquiátricos	11 (1,0)	4 (0,8)	Frecuente
- Insomnio			
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	10 (0,9)	1 (0,2)	Infrecuente
- Dolor en las extremidades	8 (0,7)	3 (0,6)	Infrecuente
- Dolor torácico osteomuscular	10 (0,9)	2 (0,4)	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	9 (0,8)	3 (0,6)	Infrecuente
- Exantema	8 (0,7)	2 (0,4)	Infrecuente
Trastornos generales y en el lugar de la administración	8 (0,7)	2 (0,4)	Infrecuente
- Fatiga	7 (0,7)	1 (0,2)	Infrecuente
- Astenia	6 (0,6)	1 (0,2)	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	3 (0,3)	1 (0,2)	Infrecuente
- Congestión sinusal	8 (0,7)	2 (0,4)	Infrecuente
- Tos productiva			
- Irritación de garganta	7 (0,7)	1 (0,2)	Infrecuente
- Epistaxis			
Infecciones e infestaciones	6 (0,6)	0 (0)	Infrecuente
- Rinitis	2 (0,2)	0 (0)	Infrecuente
- Cistitis	6 (0,6)	0 (0)	Infrecuente
	3 (0,3)	0 (0)	Infrecuente

En el estudio de 12 meses de duración, los siguientes acontecimientos fueron

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



más frecuentes en el grupo de Seebri Breezhaler que en el del placebo: rinitis (9,0 frente a 5,6%), vómitos (1,3 frente a 0,7%), dolor osteomuscular (1,1 frente a 0,7%), dolor cervical (1,3 frente a 0,7%), diabetes mellitus (0,8 frente a 0%).

Descripción de reacciones adversas específicas:

El acontecimiento anticolinérgico más frecuente fue la sequedad bucal. La mayoría de los casos de sequedad bucal estaban posiblemente relacionados con el medicamento y eran de naturaleza leve; ninguno de ellos resultó grave. Los pocos exantemas registrados fueron generalmente de naturaleza leve.

Poblaciones especiales:

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

Condición de venta: Venta con fórmula facultativa.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Acta No. 52 de 2012 numeral 3.1.1.5, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica y aprobación de la nueva entidad química, forma farmacéutica y concentración.
- Clasificación como nueva entidad química y protección de los datos de prueba según decreto 2085 de 2002.
- Indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Información para prescribir, inserto/prospecto internacional y declaración sucinta de fecha de distribución 19 de agosto de 2011.
- Posología, asignación de norma farmacológica y asignación de condición de venta.

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 cápsula contiene 63 µg de bromuro de glicopirronio (equivalentes a 50 µg de glicopirronio).

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: Polvo para inhalación en cápsulas duras.

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

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

No debe utilizarse a corto plazo:

Seebri Breezhaler es un tratamiento de mantenimiento a largo plazo que se administra una vez al día y no está indicado para el tratamiento inicial de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como terapia de rescate.

Broncoespasmo paradójico:

Al igual que sucede con otras terapias inhalatorias, la administración de Seebri Breezhaler puede provocar un broncoespasmo paradójico que puede ser mortal. En caso de broncoespasmo, hay que retirar el medicamento de inmediato e instituir un tratamiento alternativo.

Efectos anticolinérgicos:

Como otros anticolinérgicos, Seebri Breezhaler debe utilizarse con cautela en los pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o con retención urinaria.

Se debe asesorar a los pacientes sobre los signos y síntomas de dicho glaucoma y hay que pedirles que dejen de utilizar Seebri Breezhaler y que se pongan en contacto con el médico de inmediato cuando aparezcan tales signos y síntomas.

Pacientes con disfunción renal grave:

En los pacientes con disfunción renal grave (tasa de filtración glomerular estimada inferior a 30 ml/min/1,73m²) o con nefropatía terminal que necesitan diálisis, Seebri Breezhaler debe utilizarse solamente si los beneficios esperados justifican los posibles riesgos. Es necesario vigilar estrechamente la posible aparición de reacciones adversas en dichos pacientes.

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**

Dosificación y Grupo Etario:

Población destinataria general:

La dosis recomendada de Seebri Breezhaler es la inhalación diaria del contenido de una cápsula de 50 µg usando el inhalador de Seebri Breezhaler.

Posología en poblaciones especiales

Disfunción renal:

En los pacientes con disfunción renal leve o moderada, se puede administrar la dosis recomendada de Seebri Breezhaler. En los pacientes con disfunción renal grave o con nefropatía terminal que necesitan diálisis, Seebri Breezhaler se utilizará solamente si los beneficios previstos justifican los posibles riesgos.

Disfunción hepática:

No se han realizado estudios específicos en pacientes con disfunción hepática. Seebri Breezhaler se elimina principalmente por vía renal, de modo que no cabe esperar un aumento importante de la exposición en tales pacientes.

Pacientes de edad avanzada:

En los pacientes mayores de 75 años, se puede administrar la dosis recomendada de Seebri Breezhaler.

Pacientes pediátricos Seebri Breezhaler no debe utilizarse en los pacientes menores de 18 años. La EPOC es una indicación de adultos únicamente.

Al prescribir Seebri Breezhaler, se debe enseñar a los pacientes a utilizar correctamente el inhalador.

Vía de administración: Las cápsulas de Seebri Breezhaler deben administrarse solo por vía inhalatoria oral, usando únicamente el inhalador de Seebri Breezhaler. No deben ingerirse

Se recomienda administrar Seebri Breezhaler una vez al día (u.v.d), a la misma hora del día, todos los días. Si se olvida una dosis, debe administrarse la dosis siguiente cuanto antes. Se debe pedir a los pacientes que no tomen más de una dosis al 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



Las cápsulas de Seebri Breezhaler deben conservarse siempre dentro de los blísteres para protegerlas de la humedad y solo deben extraerse inmediatamente antes de usarlas.

Al prescribir Seebri Breezhaler, se debe enseñar a los pacientes a utilizar correctamente el inhalador.

Interacciones:

Efectos Adversos:

Resumen del perfil toxicológico:

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

Las reacciones adversas más características son los síntomas relacionados con el efecto anticolinérgico del medicamento, como la sequedad bucal; otros efectos gastrointestinales y signos de retención urinaria han sido infrecuentes. Entre las reacciones adversas relacionadas con la tolerabilidad local se han descrito irritaciones de la garganta, rinofaringitis, rinitis y sinusitis. Seebri Breezhaler no afecta la tensión arterial ni la frecuencia cardíaca si se administra en la dosis recomendada.

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos:

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

Tabla 1 Reacciones adversas registradas en la base de datos conjuntos de seguridad sobre la EPOC

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 adversas	Bromuro de glicopirronio (50 µg, una vez al día) n=1075 N (%)	Placebo n=535 N (%)	Categoría de frecuencia
Trastornos gastrointestinales	26 (2,4)	6 (1,1)	Frecuente
- Sequedad bucal	15 (1,4)	5 (0,9)	Frecuente
- Gastroenteritis	8 (0,7)	2 (0,4)	Infrecuente
- Dispepsia	4 (0,4)	0 (0)	Infrecuente
- Caries dentales			
Trastornos psiquiátricos	11 (1,0)	4 (0,8)	Frecuente
- Insomnio			
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	10 (0,9) 8 (0,7) 10 (0,9)	1 (0,2) 3 (0,6) 2 (0,4)	Infrecuente Infrecuente Infrecuente
- Dolor en las extremidades			
- Dolor torácico	9 (0,8)	3 (0,6)	Infrecuente
osteomuscular	8 (0,7)	2 (0,4)	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	8 (0,7) 7 (0,7)	2 (0,4) 1 (0,2)	Infrecuente Infrecuente
- Exantema	6 (0,6)	1 (0,2)	Infrecuente
Trastornos generales y en el lugar de la administración	3 (0,3) 8 (0,7) 3 (0,3)	1 (0,2) 2 (0,4) 0 (0)	Infrecuente Infrecuente Infrecuente
- Fatiga			
- Astenia	8 (0,7)	2 (0,4)	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	7 (0,7) 6 (0,6)	1 (0,2) 0 (0)	Infrecuente Infrecuente
- Congestión sinusal	2 (0,2)	0 (0)	Infrecuente
- Tos productiva	6 (0,6)	0 (0)	Infrecuente

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 adversas	Bromuro de glicopirronio (50 µg, una vez al día) n=1075 N (%)	Placebo n=535 N (%)	Categoría de frecuencia
- Irritación de garganta - Epistaxis Infecciones e infestaciones - Rinitis - Cistitis	3 (0,3)	0 (0)	Infrecuente

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

Descripción de reacciones adversas específicas:

El acontecimiento anticolinérgico más frecuente fue la sequedad bucal. La mayoría de los casos de sequedad bucal estaban posiblemente relacionados con el medicamento y eran de naturaleza leve; ninguno de ellos resultó grave. Los pocos exantemas registrados fueron generalmente de naturaleza leve.

Poblaciones especiales:

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

Condición de venta: Venta con fórmula facultativa.

Norma Farmacológica: 16.2.0.0.N10

Esta Sala considera que el bromuro de glicopirronio no aplica como nueva entidad por cuanto no se aceptan para protección de información

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



no divulgada nuevos usos y así mismo, el producto estuvo en normas farmacológicas en el grupo de antiulcerosos.

Se recomienda negar el inserto, información para prescribir y declaración sucinta por cuanto no incluyo las precauciones y advertencia en pacientes con: enfermedad coronaria, falla ventricular izquierda, historia de infarto de miocardio, arritmia, historia de QT largo.

3.1.1.8. EDARBI

Expediente : 20051855
Radicado : 12100686
Fecha : 2012/12/13
Interesado : Laboratorios Farmacol S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene de azilsartan medoxomilo de potasio equivalente a azilsartan medoxomilo 20 mg.

Cada tableta contiene de azilsartan medoxomilo de potasio equivalente a azilsartan medoxomilo 40 mg.

Cada tableta contiene de azilsartan medoxomilo de potasio equivalente a azilsartan medoxomilo 80 mg

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Edarbi es un bloqueador del receptor de angiotensina II (ARB) indicado para el tratamiento de la hipertensión. Puede ser usado solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

Precauciones y Advertencias: Los fármacos que actúan directamente en el sistema renina – angiotensina pueden ocasionar morbilidad y muerte fetal y neonatal cuando se administran a mujeres embarazadas. Cuando se detecte el embarazo, Edarbi deberá interrumpirse tan pronto como sea posible. Cuando no hay una alternativa a un fármaco que actúa sobre el sistema renina – angiotensina la mujer gestante deberá realizar exámenes seriales de ultrasonido para evaluar el ambiente intra amniótico.

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 desconoce si Edarbi se excreta en la leche humana, se deberá tomar una decisión de si se interrumpe la lactancia o se interrumpe el fármaco, tomando en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis de inicio recomendada en adultos es de 40 mg tomada oralmente una vez al día. La dosis puede incrementarse a un máximo de 80 mg una vez al día cuando se requiera reducción adicional de la presión sanguínea. Si la presión sanguínea no se controla solo con Edarbi, la reducción adicional de la presión sanguínea se puede lograr cuando Edarbi se administra conjuntamente con otros agentes antihipertensivos, incluidos los diuréticos. No se recomienda ajustar la dosis inicial para pacientes ancianos, pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada y en enfermedad renal en última etapa o con disfunción hepática de leve a moderada. Edarbi no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa

Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

Vía de administración: Oral

Interacciones: No se han observado interacciones farmacológicas clínicamente significativas en estudios de azilsartán medoxomilo o azilsartán administrado con amlodipino, antiácidos, clortalidona, digoxina, fluconazol, gliburida, ketoconazol, metformina, pioglitazona y warfarina. Por lo tanto, Edarbi puede ser usado de manera concomitante con estos medicamentos.

Efectos Adversos:

Mareo, aumento de fosfocinasa de creatinina en sangre, diarrea.

Otras reacciones adversas que se han reportado con una incidencia de >0.3% en más de 3300 tratados con Edarbi en estudios controlados se enumeran a continuación:

- Trastornos cardiacos: Palpitaciones
- Trastornos gastrointestinales: Náusea
- Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: Astenia, fatiga, edema periférico
- Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo: Espasmo muscular
- Trastornos del sistema nervioso: Mareo por postura

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 vasculares: Hipotensión.
- Al igual que otros antagonistas del receptor de angiotensina II, se ha reportado raramente angioedema en estudios clínicos con Edarbi.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al acta 52 de 2012 numeral 3.1.1.4, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia en las concentraciones de 20 mg, 40 mg y 80 mg.

- Evaluación farmacológica.
- Protección de datos según el decreto 2085 de 2002
- Inserto versión 01-120802.
- Información para prescribir versión 01-120802.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar la respuesta allegada por el interesado en el sentido de incluir la advertencia de: “No se debe utilizar concomitantemente con aliskireno en pacientes con diabetes mellitus tipo II, debido al riesgo de complicaciones cardiovasculares y renales”, en consecuencia se recomienda aprobar la evaluación farmacológica con modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias, de la siguiente manera:

Composición:

Cada tableta contiene de azilsartan medoxomilo de potasio equivalente a azilsartan medoxomilo 40 mg.

Cada tableta contiene de azilsartan medoxomilo de potasio equivalente a azilsartan medoxomilo 80 mg

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Edarbi es un bloqueador del receptor de angiotensina II (ARB) indicado para el tratamiento de la hipertensión. Puede ser usado solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos”.

Únicamente con las contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. 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



Precauciones y Advertencias: Los fármacos que actúan directamente en el sistema renina – angiotensina pueden ocasionar morbilidad y muerte fetal y neonatal cuando se administran a mujeres embarazadas. Cuando se detecte el embarazo, Edarbi deberá interrumpirse inmediatamente.

Se desconoce si Edarbi se excreta en la leche humana, se deberá tomar una decisión de si se interrumpe la lactancia o se interrumpe el fármaco, tomando en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

No se debe utilizar concomitantemente con aliskireno en pacientes con diabetes mellitus tipo II, debido al riesgo de complicaciones cardiovasculares y renales.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis de inicio recomendada en adultos es de 40 mg tomada oralmente una vez al día. La dosis puede incrementarse a un máximo de 80 mg una vez al día cuando se requiera reducción adicional de la presión sanguínea. Si la presión sanguínea no se controla solo con Edarbi, la reducción adicional de la presión sanguínea se puede lograr cuando Edarbi se administra conjuntamente con otros agentes antihipertensivos, incluidos los diuréticos. No se recomienda ajustar la dosis inicial para pacientes ancianos, pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada y en enfermedad renal en última etapa o con disfunción hepática de leve a moderada. Edarbi no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

Vía de administración: Oral

Interacciones: No se han observado interacciones farmacológicas clínicamente significativas en estudios de azilsartán medoxomilo o azilsartán administrado con amlodipino, antiácidos, clortalidona, digoxina, fluconazol, gliburida, ketoconazol, metformina, pioglitazona y warfarina. Por lo tanto, Edarbi puede ser usado de manera concomitante con estos medicamentos.

Efectos Adversos:

Mareo, aumento de fosfocinasa de creatinina en sangre, diarrea.

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



Otras reacciones adversas que se han reportado con una incidencia de >0.3% en más de 3300 tratados con Edarbi en estudios controlados se enumeran a continuación:

- Trastornos cardíacos: Palpitaciones
- Trastornos gastrointestinales: Náusea
- Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: Astenia, fatiga, edema periférico
- Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo: Espasmo muscular
- Trastornos del sistema nervioso: Mareo por postura
- Trastornos vasculares: Hipotensión.
- Al igual que otros antagonistas del receptor de angiotensina II, se ha reportado raramente angioedema en estudios clínicos con Edarbi.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma farmacológica: 7.3.0.0.N10

Se declara el principio activo AZILSARTAN MEDOXIMILO como nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002.

Los reportes e informes de farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales - Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

Debe modificar e Inserto y la información para prescribir con las modificaciones sugeridas en contraindicaciones y advertencias, y reenviar estos documentos para su reevaluación.

3.1.1.9. ARZERRATM (20 mg / mL) CONCENTRADO DE SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 1000 mg EN 50 mL
ARZERRATM (20 mg / mL) CONCENTRADO DE SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 100 mg EN 5 mL

Expediente : 20056787
Radicado : 2012146122
Fecha : 2012/12/10

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



Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada frasco contiene 5 mL ó 50 mL de solución de ofatumumab (20 mg / mL)

Forma farmacéutica: Concentrado de solución para infusión.

Indicaciones: Arzerra está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (CLL por sus siglas en inglés) que han recibido tratamiento previo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al Ofatumumab o a alguno de los excipientes.

Precauciones:

Reacciones a la Infusión:

Ofatumumab se ha asociado con reacciones a la infusión que llevan a la interrupción temporal del tratamiento o a la suspensión del tratamiento. Los medicamentos previos atenúan las reacciones a la infusión; sin embargo, éstas aún pueden ocurrir, predominantemente durante la primera infusión (vea Dosis y Administración). Las reacciones a la infusión pueden incluir reacciones anafilácticas, eventos cardiacos, calosfríos/rigor, tos, síndrome de liberación de citocina, diarrea, disnea, fatiga, enrojecimiento, hipertensión, hipotensión, náusea, dolor, pirexia, dermatosis y urticaria. Aún con premedicación, se han reportado reacciones graves, incluyendo síndrome de liberación de citosina, después del uso de ofatumumab. En casos de reacciones a la infusión graves se debe interrumpir inmediatamente la infusión de Arzerra y se debe iniciar tratamiento sintomático (vea Dosis y Administración para los cambios en las velocidades de la infusión después de reacciones a la infusión).

Las reacciones a la infusión ocurren más frecuentemente el primer día de la infusión y tienden a disminuir con infusiones subsiguientes. Los pacientes con antecedentes de una función pulmonar disminuida pueden tener un mayor riesgo para complicaciones pulmonares por reacciones graves y deben ser monitoreados estrechamente durante la infusión de Arzerra.

Síndrome de Lisis Tumoral

En pacientes con CLL, puede ocurrir síndrome de lisis tumoral (TLS) con el uso de Arzerra. El manejo del TLS incluye corrección de anormalidades electrolíticas, monitoreo de la función renal, mantenimiento del balance de líquidos y medidas de apoyo.

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



Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (PML)

Se han reportado leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) y muerte en pacientes con CLL en tratamiento farmacoterapéutico citotóxico, incluyendo ofatumumab. Se debe considerar el diagnóstico de PML en cualquier paciente en tratamiento con Arzerra que reporte el inicio de o cambios en los signos y síntomas neurológicos. Si se sospecha un diagnóstico de PML, se debe discontinuar el tratamiento con Arzerra y se debe considerar referir al paciente al neurólogo.

Inmunizaciones

No se ha estudiado la seguridad de y capacidad para generar una respuesta primaria o anamnésica a la inmunización con vacunas de virus atenuados o vivos durante el tratamiento con ofatumumab. La respuesta a la vacunación podría verse alterada cuando existe una depleción de linfocitos B. Se deben considerar los riesgos y beneficios de la vacunación de pacientes durante el tratamiento con Arzerra.

Hepatitis B

En pacientes que toman ofatumumab puede ocurrir infección por virus de la Hepatitis B (HBV) y reactivación, incluyendo casos letales. Los pacientes en alto riesgo de infección por HBV deben ser evaluados antes del inicio del tratamiento con Arzerra. Los portadores de hepatitis B deben ser monitoreados estrechamente para signos clínicos y de laboratorio de infección activa por HBV durante el tratamiento con ofatumumab y durante 6-12 meses después de la última infusión de Arzerra. En pacientes que desarrollan hepatitis viral, se debe discontinuar Arzerra y se debe instituir el tratamiento adecuado. Existen datos insuficientes en relación a la seguridad de la administración de ofatumumab en pacientes con hepatitis activa.

Cardiovascular

Los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca deben ser monitoreados estrechamente. Arzerra debe discontinuarse en pacientes que experimenten arritmias cardíacas graves o potencialmente mortales.

Obstrucción Intestinal

Se ha reportado obstrucción intestinal en pacientes que reciben tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-CD20, incluyendo ofatumumab. Los pacientes que presentan dolor abdominal, especialmente en etapas tempranas del curso del tratamiento con Arzerra, deben ser evaluados y se debe instituir un tratamiento adecuado.

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

Monitoreo de Laboratorio

Ya que ofatumumab se fija a todos los linfocitos CD20-positivos (malignos y no malignos), se deben obtener biometrías hemáticas completas y cuentas plaquetarias a intervalos regulares durante el tratamiento con Arzerra y más frecuentemente en pacientes que desarrollan citopenias. Se debe considerar un manejo adecuado en caso de que ocurran citopenias.

Advertencias: Ver ítem h) Precauciones.

Dosificación y Grupo Etario:

Método de Administración

Arzerra es para infusión intravenosa y debe diluirse antes de su administración (vea instrucciones para su Uso/Manejo).

Arzerra debe administrarse bajo supervisión de un médico experimentado en el uso de tratamiento antitumoral y en un ambiente en el que haya disponibilidad de equipo para resucitación completa.

Premedicación

Los pacientes deben recibir medicamento previo 30 minutos a 2 h antes de la infusión de Arzerra de acuerdo al siguiente esquema de administración:

Número de infusión (dosis)	Dosis de corticoesteroide intravenoso	Dosis de analgésico	Dosis de antihistamínico
1 (300 mg)	Equivalente a 100 mg de prednisona	Equivalente a 1000 mg de paracetamol (acetaminofén)	Equivalente a cetirizina 10 mg
2 (2000 mg)	Equivalente a 100 mg de prednisona	Equivalente a 1000 mg de paracetamol (acetaminofén)	Equivalente a cetirizina 10 mg
3-8 (2000 mg)	Equivalente a 0-100 mg de prednisona ^{a)}	Equivalente a 1000 mg de paracetamol (acetaminofén)	Equivalente a cetirizina 10 mg
9 (2000 mg)	Equivalente a 100 mg de prednisona	Equivalente a 1000 mg de paracetamol (acetaminofén)	Equivalente a cetirizina 10 mg
10-12 (2000 mg)	Equivalente a 50-100 mg de prednisona ^{b)}	Equivalente a 1000 mg de paracetamol (acetaminofén)	Equivalente a cetirizina 10 mg

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



- a) Si la segunda infusión se completa sin una reacción adversa al medicamento grave, la dosis puede disminuirse a discreción del médico.
- b) Si se completa la novena infusión sin una reacción adversa al medicamento grave, la dosis puede disminuirse al equivalente de 50 mg de prednisolona a discreción del médico.

Dosis

La dosis recomendada de Arzerra es 300 mg para la primera infusión y 2000 mg de ARZERRA para todas las infusiones subsiguientes. El esquema de infusión es 8 infusiones semanales consecutivas, seguidas 4-5 semanas después de 4 infusiones mensuales consecutivas (es decir, cada 4 semanas).

- Primera y segunda infusión

La velocidad inicial de la primera y segunda infusión de Arzerra debe ser 12 mL/h (vea vea Instrucciones para Uso y Manejo). Durante la infusión, la velocidad debe duplicarse cada 30 minutos a un máximo de 200 mL/h (vea Instrucciones para Uso / Manejo).

- Infusiones subsiguientes

Si se ha completado la segunda infusión sin reacciones adversas al medicamento (ADR por sus siglas en inglés) graves relacionadas con la infusión, las infusiones restantes pueden iniciarse a una velocidad de 25 mL/h y la velocidad deberá duplicarse cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mL/h (vea Instrucciones para el Uso/Manejo).

- Modificación de la dosis y reinicio del tratamiento

Las ADR relacionadas con la infusión pueden llevar a velocidades de infusión más lentas.

En caso de una ADR leve o moderada, la infusión debe interrumpirse y reiniciarse a la mitad de la velocidad de infusión al momento de la interrupción, cuando la condición del paciente era estable. Si la velocidad de infusión no ha disminuido desde la velocidad de inicio de 12 mL/hora antes de la interrupción debida a una ADR, la infusión deberá reiniciarse a 12 mL/hora, la velocidad estándar de inicio de la infusión. La velocidad de la infusión puede continuar aumentándose de acuerdo a los procedimientos estándar, de acuerdo a la discreción del médico y la tolerancia del paciente (sin exceder la duplicación de la velocidad cada 30 minutos).

En caso de una ADR grave, la infusión debe suspenderse y reiniciarse a 12 mL/hora, cuando la condición del paciente sea estable. La velocidad de la infusión puede continuar aumentándose de acuerdo a los procedimientos estándar, de acuerdo a la discreción del médico y a la tolerancia del paciente (sin exceder la duplicación de la velocidad cada 30 minutos.).

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



Poblaciones

- **Pediátrica**

La seguridad y efectividad de Arzerra no han sido establecidas en el grupo de edad pediátrica.

- **Ancianos**

No se observaron diferencias substanciales en la seguridad y eficacia en relación con la edad. En base a los datos disponibles de seguridad y eficacia, no se requiere de un ajuste de dosis (vea Farmacocinética: Poblaciones especiales de pacientes).

- **Insuficiencia Renal**

No se han realizado estudios formales de Arzerra en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, es improbable que los pacientes con insuficiencia renal requieran de una modificación de la dosis (vea Farmacocinética: Poblaciones especiales de pacientes).

- **Insuficiencia Hepática**

No se han realizado estudios formales de Arzerra en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, es improbable que los pacientes con insuficiencia hepática requieran de una modificación de la dosis (vea Farmacocinética: Poblaciones especiales de pacientes).

Embarazo y Lactancia

Fertilidad

No existen datos sobre los efectos de ofatumumab en la fertilidad humana. Los efectos en la fertilidad masculina o femenina no han sido evaluados en estudios animales.

Embarazo

No existen datos sobre el uso de ofatumumab en mujeres embarazadas. Se desconoce el efecto en el embarazo humano. Se deben tomar precauciones para evitar el embarazo y se deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento con Arzerra y durante por lo menos 6 meses después del último tratamiento con Arzerra.

Arzerra no debe administrarse a mujeres embarazadas a menos que el posible beneficio para la madre sea mayor que el posible riesgo para el feto.

Estudios animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto a la toxicidad materna, embarazo o desarrollo embrionario/fetal (vea Datos Preclínicos de Seguridad).

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



Lactancia

Aún no se ha establecido el uso seguro de ofatumumab en humanos durante la lactancia. Se desconoce si ofatumumab se secreta en leche materna; sin embargo, la IgG se secreta en leche materna humana. Los datos publicados sugieren que el consumo de leche materna por neonatos y lactantes no resulta en una absorción substancial de estos anticuerpos maternos en la circulación. Debido a que se desconocen los efectos de la exposición gastrointestinal local y exposición sistémica limitada a ofatumumab, se debe tener precaución al administrar Arzerra a mujeres amamantando.

Efectos en la Capacidad para Conducir y Operar Maquinaria

No hay estudios que investiguen el efecto de ofatumumab en la capacidad para conducir o para operar maquinaria. En base a la farmacología de ofatumumab, no se predicen efectos perjudiciales para tales actividades. Al considerar la capacidad del paciente para realizar tareas que requieren de juicio o habilidades motoras o cognitivas, se debe tener en mente el estado clínico del paciente y el perfil de ADR de Arzerra.

Vía de administración: Infusión intravenosa.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacción medicamentosa con ofatumumab.

Efectos Adversos:

Datos de Estudios Clínicos

La seguridad de ofatumumab en pacientes con CLL en recaída o refractaria ha sido evaluada en dos estudios abiertos. En el estudio pivote (Hx-CD20-406), se reclutaron 223 pacientes para recibir una dosis inicial de 300 mg seguida, 1 semana después, de 2000 mg una vez a la semana durante 7 infusiones, seguidas 5 semanas después de 2000 mg una vez cada 4 semanas durante 4 infusiones, para un total de 12 infusiones. El segundo estudio (Hx-CD20-402) fue un estudio de búsqueda de dosis y los pacientes en tres cohortes (3 pacientes, 3 pacientes, 27 pacientes) recibieron una dosis de inicio de 100 mg, 300 mg ó 500 mg, seguida una semana después de 3 infusiones semanales consecutivas de 500 mg, 1000 mg ó 2000 mg de ofatumumab, respectivamente. Las reacciones adversas reportadas provienen de 250 pacientes que recibieron una dosis de 2000 mg (una combinación de los datos finales del estudio de búsqueda de rango de dosis y el análisis final en el estudio Hx-CD20-406).

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



Ocurrieron reacciones a la infusión con la incidencia más alta de 45% (115/253) el día de la primera infusión (300 mg ó 500 mg), las cuales disminuyeron a 31% (68/216) con la segunda infusión (2000 mg) y disminuyeron aún más, a 6% (7/113) de los pacientes en la duodécima infusión durante infusiones subsiguientes (2000 mg).

A continuación se enlistan las reacciones adversas por clase de órgano y sistema corporal MedDRA y frecuencia. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

Muy comunes	≥ 1 en 10
Comunes	≥ 1 en 100 y < 1 en 10
Poco comunes	≥ 1 en 1000 y < 1 en 100

CSO MedDRA	Muy Común	Común	Poco Comunes
Trastornos del Sistema Inmune		Hipersensibilidad	Reacciones anafilácticas, incluyendo choque anafiláctico
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición			Síndrome de Lisis Tumoral
Trastornos Cardiacos		Taquicardia	
Trastornos Vasculares		Hipertensión, hipotensión	
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos		Dolor faringolaríngeo, disnea, tos, broncoespasmo, malestar torácico, congestión nasal, hipoxia	

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**

Trastornos Gastrointestinales		Náusea, obstrucción de intestino delgado, diarrea	
Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo	Dermatosis	Prurito, urticaria, enrojecimiento	
Trastornos Músculo- Esqueléticos y de Tejido Conectivo		Lumbalgia	
Trastornos Generales y Condiciones del Sitio de Administración		Fatiga, calosfríos, rigor, hiperhidrosis, síndrome de liberación de citocina, pirexia	

Condición de Venta: Venta Bajo Formula Medica.

Código ATC: L01XC10 (anticuerpos monoclonales)

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación los siguientes puntos para los productos de la referencia en las concentraciones de (50 mL / 1000 mg) y (5 mL en 100 mg).

- Evaluación farmacológica Nueva entidad química.
- Declaración de nueva entidad química y protección de datos de prueba según decreto 2085 de 2002.
- Asignación de Norma Farmacológica.
- Indicaciones, Contraindicaciones, Advertencias, Posología, asignación de Condición de Venta.
- Inserto versión No. GDS06/IPI054.
- Información para prescribir versión No. GDS06/IPI054.

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

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



considera que, tal y como se menciona en la información presentada (folio 2556), son necesarios estudios clínicos adicionales en pacientes con leucemia linfocítica crónica incluyendo combinación con otras terapias que permitan determinar la seguridad y eficacia del producto en el uso propuesto.

3.1.1.10. LYXUMIA®

Expediente : 20057402
Radicado : 2012150338
Fecha : 2012/12/13
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición:

- Cada mL contiene lixisenatida 50 mcg.
- Cada mL contiene lixisenatida 75 mcg.
- Cada mL contiene lixisenatida 100 mcg.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable.

Indicaciones: Lyxumia está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 para lograr control glucémico en pacientes que no están controlados con la terapia existente.

En combinación con los siguientes antidiabéticos orales: metformina, una sulfonilurea o una combinación de estos agentes.

En combinación con insulina basal: sola, en combinación con metformina o en combinación con una sulfonilurea.

Contraindicaciones: Lyxumia es contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la sustancia activa, lixisenatida, o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

Precauciones y Advertencias:

Uso en diabetes tipo 1

No hay experiencia terapéutica con Lyxumia en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y no debe utilizarse en estos pacientes. Lyxumia no debe usarse para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Riesgo de pancreatitis

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 uso de agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) ha estado asociado con un riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal persistente, severo. Si se sospecha pancreatitis, Lyxumia debe discontinuarse; si se confirma pancreatitis aguda, Lyxumia no debe reiniciarse. Utilícese con precaución en pacientes con antecedente de pancreatitis.

Uso en pacientes con gastroparesia severa

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 puede estar asociado con reacciones adversas gastrointestinales. Lyxumia no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal severa, incluyendo gastroparesia severa y, por lo tanto, el uso de Lyxumia no se recomienda en estos pacientes.

Riesgo de hipoglucemia

Los pacientes que reciben Lyxumia con una sulfonilurea o con una combinación de una insulina basal y una sulfonilurea pueden tener un mayor riesgo de hipoglucemia. Se puede considerar reducir la dosis de la sulfonilurea o de la insulina basal para disminuir el riesgo de hipoglucemia.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología

La dosis inicial es 10 µg de Lyxumia una vez al día durante 14 días.

Luego, la dosis de Lyxumia debe aumentarse a 20 µg una vez al día, la cual es la dosis de mantenimiento.

Cuando Lyxumia se agrega al tratamiento existente con metformina, la dosis actual de metformina puede continuar sin cambios.

Cuando Lyxumia se agrega al tratamiento existente con una sulfonilurea o una combinación de una sulfonilurea y una insulina basal, puede considerarse una reducción de la dosis de la sulfonilurea o de la insulina basal para disminuir el riesgo de hipoglucemia.

El uso de Lyxumia no requiere monitoreo específico de la glucosa sanguínea. Sin embargo, cuando se utiliza en combinación con una sulfonilurea o una insulina basal, el monitoreo de la glucosa sanguínea o el automonitoreo de la glucosa sanguínea pueden llegar a ser necesarios para ajustar las dosis de la sulfonilurea o de la insulina basal.

Preparación y manejo

Inspeccione Lyxumia antes de cada uso. Lyxumia sólo debe utilizarse si la solución es transparente, incolora y sin partículas visibles.

Lyxumia no debe utilizarse si se ha congelado.

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



Lyxumia puede usarse con agujas desechables calibre 29 a 32 para dispositivo tipo pluma. No se incluyen agujas para la pluma.

Se deben dar instrucciones al paciente para que después de utilizar la aguja la deseché de acuerdo con los requerimientos locales y para que guarde la pluma sin la aguja puesta. Esto ayuda a prevenir la contaminación y la posible obstrucción de la aguja. La pluma debe utilizarse exclusivamente para un paciente.

Cualquier producto medicinal no utilizado o material de desecho deben descartarse de acuerdo con los requerimientos locales.

Método de administración

Lyxumia se administra una vez al día dentro de la hora previa a la primera comida del día o la comida de la tarde.

Si una dosis de Lyxumia se omite, debe inyectarse dentro de la hora previa a la siguiente comida.

Lyxumia se debe inyectar por vía subcutánea en el muslo, el abdomen o en la parte superior del brazo. Lyxumia no debe administrarse por vía intravenosa o intramuscular.

Poblaciones especiales

Población pediátrica:

Aún no se han evaluado la seguridad y la eficacia de Lyxumia en pacientes menores de 18 años de edad.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):

No se requiere ajuste de la dosis con base en la edad.

Deterioro hepático:

No es necesario hacer ajuste de la dosis en pacientes con deterioro hepático.

Deterioro renal:

No se requiere ajuste de la dosis para pacientes con deterioro renal leve (depuración de creatinina: 50-80 mL/min) o moderado (depuración de creatinina: 30-50 mL/min). No hay experiencia terapéutica en pacientes con deterioro renal severo (depuración de creatinina < 30 mL/min) o enfermedad renal en etapa terminal y, por lo tanto, no se recomienda el uso de Lyxumia en estas poblaciones.

Vía de administración Subcutánea.

Interacciones: Lixisenatida es un péptido y no es metabolizado por el citocromo P450. En estudios in vitro, lixisenatida no afectó la actividad de las isoenzimas del citocromo P450 o los transportadores humanos sometidos a prueba.

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 retraso del vaciado gástrico con lixisenatida puede influir en la absorción de los medicamentos administrados por vía oral. Para medicamentos orales que son particularmente dependientes de las concentraciones umbral para eficacia, debe advertírseles a los pacientes que tomen esos medicamentos al menos 1 hora antes u 11 horas después de la inyección de lixisenatida.

Paracetamol

Después de la administración de una dosis única de 1000 mg de paracetamol, el ABC y el t_{1/2} de paracetamol permanecieron sin cambio sin importar la hora en que fue administrado (antes o después de la inyección de lixisenatida). Cuando se administró 1 ó 4 horas después de la inyección de lixisenatida, la C_{max} de paracetamol disminuyó 29 % y 31 %, respectivamente, y la mediana del t_{max} se retrasó 4.5 y 2 horas, respectivamente.

Con base en estos resultados, no se requiere ajuste de la dosis de paracetamol.

Anticonceptivos orales

Después de la administración de una dosis única de un anticonceptivo oral (etinilestradiol 0.03 mg /levonorgestrel 0.15 mg) 1 hora antes o 11 horas después de la inyección subcutánea de lixisenatida, la C_{max}, el ABC, el t_{1/2} y el t_{max} de etinilestradiol y levonorgestrel permanecieron inalterados.

La administración de etinilestradiol y levonorgestrel 1 hora o 4 horas después de la inyección subcutánea de lixisenatida no afectó el ABC y el t_{1/2} mientras que la C_{max} de etinilestradiol disminuyó en 52 % y 39%, respectivamente, y la C_{max} de levonorgestrel disminuyó en 46 y 20%, respectivamente, y la mediana del t_{max} se retrasó 2 a 4 horas.

La reducción de la C_{max} es de relevancia clínica limitada y no se requiere ajuste de la dosis para los anticonceptivos orales.

Atorvastatina

Cuando lixisenatida y 40 mg de atorvastatina se coadministraron en la mañana, la exposición de atorvastatina no fue afectada, la C_{max} disminuyó ligeramente mientras que el t_{max} aumentó de 1.5 horas a 4 horas.

No se observó un aumento semejante para el t_{max} cuando atorvastatina se administró en la tarde y lixisenatida en la mañana, pero el ABC y la C_{max} aumentaron en 27 % y 66 %, respectivamente.

Estos cambios no son clínicamente relevantes y, por lo tanto, no se requiere ajuste de la dosis de atorvastatina cuando se coadministra con lixisenatida.

Warfarina

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



Después de la administración concomitante de 25 mg de warfarina con lixisenatida, no hubo efectos en la Cmax, el ABC o el INR (Proporción Internacional Normalizada), mientras que el tmax se retrasó 7 horas.

Con base en estos resultados, no se requiere ajuste de la dosis de warfarina cuando se coadministra con lixisenatida.

Digoxina

Después de la administración concomitante de lixisenatida y 0.25 mg de digoxina, el ABC de digoxina no se vio afectada. El tmax se retrasó 1.5 horas y la Cmax se redujo 26%.

Con base en estos resultados, no se requiere ajuste de la dosis de digoxina cuando se coadministra con lixisenatida.

Ramipril

Después de la administración concomitante de lixisenatida y 5 mg de ramipril durante 7 días, el ABC de ramipril disminuyó ligeramente en 21 % mientras que la Cmax disminuyó en 63%. El ABC y la Cmax del metabolito activo (ramiprilato) no fueron afectados. El tmax de ramipril y ramiprilato se retrasaron en aproximadamente 2.5 horas.

Con base en estos resultados, no se requiere ajuste de la dosis de ramipril cuando se coadministra con lixisenatida.

Efectos adversos: Más de 2600 pacientes han recibido Lyxumia ya sea solo o en combinación con metformina, una sulfonilurea (con o sin metformina) o una insulina basal (con o sin metformina, o con o sin una sulfonilurea) en 8 estudios de fase III a gran escala controlados con placebo o con control activo.

Las reacciones adversas reportadas con más frecuencia durante los estudios clínicos fueron náusea y vómito. Estas reacciones en su mayoría fueron leves y transitorias.

En la Tabla 4 se enlistan las reacciones adversas reportadas durante el periodo total de tratamiento en estudios de fase III controlados con placebo y con control activo. En la tabla se presentan las reacciones adversas por término preferente que ocurrieron con una incidencia >5% cuando la frecuencia fue mayor entre los pacientes tratados con Lyxumia que en los pacientes tratados con todos los comparadores. En la tabla también se incluyen las reacciones adversas con una frecuencia $\geq 2\%$ en el grupo de Lyxumia, cuando la frecuencia fue >2 veces la frecuencia para el grupo comparador.

Las frecuencias de reacciones adversas se definen como: muy común: $\geq 10\%$; común: ≥ 1 a $< 10\%$; poco común: $\geq 0,1$ a $< 1\%$; rara: $\geq 0,01\%$ a $< 1\%$; muy rara: $< 0,01\%$, desconocida (no puede ser estimada a partir de datos disponibles).

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 4: Reacciones adversas reportadas durante el periodo total de tratamiento en los estudios de fase III controlados con placebo y con control activo (incluyendo el periodo posterior al periodo principal de tratamiento de 24 semanas en estudios con ≥ 76 semanas de tratamiento total).

Clase de sistema-órgano del MedDRA / términos de reacción adversa	Frecuencia de ocurrencia	
	Muy común	Común
Reacciones		
Infecciones e infestaciones		
Influenza		X
Infecciones de vías respiratorias superiores		X
Trastornos del metabolismo y de nutrición		
Hipoglucemia sintomática (cuanto el tratamiento incluye una sulfonilurea y/o una insulina basal)	X	
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	X	
Mareo		X
Trastornos gastrointestinales		
Náusea	X	
Diarrea	X	

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

Vómito	X	
Dispepsia		X
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor de espalda		X

Hipoglucemia

En pacientes a los que se administró Lyxumia como monoterapia o en combinación con metformina sola, la hipoglucemia sintomática fue común y la tasa fue similar en los pacientes con Lyxumia y los pacientes con placebo durante el periodo total de tratamiento.

En pacientes a los que se administró Lyxumia en combinación con una sulfonilurea o una insulina basal, la hipoglucemia sintomática fue muy común.

Durante el periodo total de tratamiento, la tasa no fue sustancialmente más alta en los pacientes con Lyxumia que en los pacientes con placebo cuando Lyxumia se administró en combinación con:

- una sulfonilurea y metformina,
- una insulina basal sola,
- una insulina basal y metformina.

Durante el periodo total de tratamiento, cuando Lyxumia se administró con una sulfonilurea sola, ocurrió hipoglucemia sintomática en 22.7% de los pacientes tratados con Lyxumia versus 15.2% de los tratados con placebo. Cuando Lyxumia se administró con una sulfonilurea y una insulina basal, ocurrió hipoglucemia sintomática en 47.2% de los pacientes tratados con Lyxumia en comparación con 21.6% de los tratados con placebo.

En general, la incidencia de hipoglucemia sintomática severa fue poco común (0.4% en los pacientes con Lyxumia y 0.2% en los pacientes con placebo) durante el periodo total de tratamiento de los estudios de Fase III controlados con placebo.

Trastornos gastrointestinales

Náusea y vómito fueron las reacciones adversas reportadas con más frecuencia durante el periodo principal de tratamiento de 24 semanas. La incidencia de náusea fue mayor en el grupo de Lyxumia (26.1 %) en comparación con el grupo de placebo (6.2 %) y la incidencia de vómito fue

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 en el grupo de Lyxumia (10.5 %) que en el de placebo (1.8 %). Las reacciones en su mayoría fueron leves y transitorias y ocurrieron durante las primeras 3 semanas después de iniciar el tratamiento. Después, disminuyeron progresivamente durante las siguientes semanas.

La incidencia de náusea fue más baja en el grupo de Lyxumia (24.5 %) en comparación con el grupo de exenatida dos veces al día (35.1%) y fue similar para los otros eventos gastrointestinales.

Reacciones en el sitio de la inyección

Las reacciones en el sitio de la inyección se han reportado en 3.9 % de los pacientes que recibieron Lyxumia mientras que se reportaron en 1.4 % de los pacientes que recibieron placebo durante el periodo principal de tratamiento de 24 semanas. La mayoría de las reacciones fueron de intensidad leve y generalmente no causaron la discontinuación del tratamiento.

Inmunogenicidad

Consistente con las propiedades potencialmente inmunogénicas de los productos medicinales que contienen proteínas o péptidos, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos anti-lixisenatida después del tratamiento con Lyxumia y, al final del periodo principal de tratamiento (de 24 semanas) en estudios controlados con placebo, 69.4 % de los pacientes con lixisenatida tuvieron un estado positivo para anticuerpo. Sin embargo, el cambio en la HbA_{1c} desde la línea basal fue similar independientemente del estado de anticuerpo (positivo o negativo).

De los pacientes tratados con lixisenatida, el 79.3 % tuvo un estado de anticuerpo negativo o una concentración de anticuerpo por debajo del límite inferior de cuantificación. El otro 20.7 % de los pacientes tuvo una concentración de anticuerpo cuantificada y algunos de estos pacientes tuvieron disminución de la eficacia asociada con una concentración elevada de anticuerpos anti-lixisenatida.

No hubo diferencia en el perfil global de seguridad en los pacientes independientemente del estado de anticuerpo, con excepción de un aumento en la incidencia de reacciones en el sitio de la inyección para los pacientes positivos para anticuerpo. La mayoría de las reacciones en el sitio de la inyección fueron leves, independientemente del estado de anticuerpo.

No hubo reactividad cruzada versus glucagón natural o GLP-1 endógeno.

Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas (como reacción anafiláctica, angioedema y urticaria) se han reportado en 0.4 % de los pacientes con Lyxumia 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



menos de 0.1% en pacientes con placebo durante el periodo principal de tratamiento de 24 semanas.

Descontinuación del medicamento

La incidencia de descontinuación del tratamiento debido a eventos adversos fue del 7.4% para Lyxumia en comparación con 3.2% en el grupo de placebo durante el periodo principal de tratamiento de 24 semanas. Los eventos adversos más comunes que condujeron a descontinuación del tratamiento en el grupo de Lyxumia fueron náusea (3.1%) y vómito (1.2%).

Condición de Venta: Con fórmula médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación los siguientes puntos para el producto de la referencia en las concentraciones de 50 µg, 75 µg, 100 µg.

- Evaluación farmacológica.
- Declaración de nueva entidad química y protección de datos según decreto 2085 de 2002.
- Información para prescribir.

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 lixisenatida 50 mcg.
- Cada mL contiene lixisenatida 75 mcg.
- Cada mL contiene lixisenatida 100 mcg.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable.

Indicaciones:

Lyxumia está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 para lograr control glucémico en pacientes que no están controlados con la terapia estándar, de la siguiente forma:

- En combinación con los siguientes antidiabéticos orales: metformina, una sulfonilurea o una combinación de estos agentes.
- En combinación con insulina basal: sola, en combinación con metformina o en combinación con una sulfonilurea.

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: Lyxumia es contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la sustancia activa, lixisenatida, o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

Precauciones y Advertencias:

Uso en diabetes tipo 1

No hay experiencia terapéutica con Lyxumia en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y no debe utilizarse en estos pacientes. Lyxumia no debe usarse para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Riesgo de pancreatitis

El uso de agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) ha estado asociado con un riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal persistente, severo. Si se sospecha pancreatitis, Lyxumia debe discontinuarse; si se confirma pancreatitis aguda, Lyxumia no debe reiniciarse. Utilícese con precaución en pacientes con antecedente de pancreatitis.

Uso en pacientes con gastroparesia severa

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 puede estar asociado con reacciones adversas gastrointestinales. Lyxumia no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal severa, incluyendo gastroparesia severa y, por lo tanto, el uso de Lyxumia no se recomienda en estos pacientes.

Riesgo de hipoglucemia

Los pacientes que reciben Lyxumia con una sulfonilurea o con una combinación de una insulina basal y una sulfonilurea pueden tener un mayor riesgo de hipoglucemia. Se puede considerar reducir la dosis de la sulfonilurea o de la insulina basal para disminuir el riesgo de hipoglucemia.

Vía de administración Subcutánea.

Interacciones: Lixisenatida es un péptido y no es metabolizado por el citocromo P450. En estudios in vitro, lixisenatida no afectó la actividad de las isoenzimas del citocromo P450 o los transportadores humanos sometidos a prueba.

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 retraso del vaciado gástrico con lixisenatida puede influir en la absorción de los medicamentos administrados por vía oral. Para medicamentos orales que son particularmente dependientes de las concentraciones umbral para eficacia, debe advertírseles a los pacientes que tomen esos medicamentos al menos 1 hora antes u 11 horas después de la inyección de lixisenatida.

Paracetamol

Después de la administración de una dosis única de 1000 mg de paracetamol, el ABC y el t_{1/2} de paracetamol permanecieron sin cambio sin importar la hora en que fue administrado (antes o después de la inyección de lixisenatida). Cuando se administró 1 ó 4 horas después de la inyección de lixisenatida, la C_{max} de paracetamol disminuyó 29% y 31%, respectivamente, y la mediana del t_{max} se retrasó 4.5 y 2 horas, respectivamente.

Con base en estos resultados, no se requiere ajuste de la dosis de paracetamol.

Anticonceptivos orales

Después de la administración de una dosis única de un anticonceptivo oral (etinilestradiol 0.03 mg /levonorgestrel 0.15 mg) 1 hora antes o 11 horas después de la inyección subcutánea de lixisenatida, la C_{max}, el ABC, el t_{1/2} y el t_{max} de etinilestradiol y levonorgestrel permanecieron inalterados.

La administración de etinilestradiol y levonorgestrel 1 hora o 4 horas después de la inyección subcutánea de lixisenatida no afectó el ABC y el t_{1/2} mientras que la C_{max} de etinilestradiol disminuyó en 52 % y 39%, respectivamente, y la C_{max} de levonorgestrel disminuyó en 46 y 20%, respectivamente, y la mediana del t_{max} se retrasó 2 a 4 horas.

La reducción de la C_{max} es de relevancia clínica limitada y no se requiere ajuste de la dosis para los anticonceptivos orales.

Atorvastatina

Cuando lixisenatida y 40 mg de atorvastatina se coadministraron en la mañana, la exposición de atorvastatina no fue afectada, la C_{max} disminuyó ligeramente mientras que el t_{max} aumentó de 1.5 horas a 4 horas.

No se observó un aumento semejante para el t_{max} cuando atorvastatina se administró en la tarde y lixisenatida en la mañana, pero el ABC y la C_{max} aumentaron en 27 % y 66 %, respectivamente.

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



Estos cambios no son clínicamente relevantes y, por lo tanto, no se requiere ajuste de la dosis de atorvastatina cuando se coadministra con lixisenatida.

Warfarina

Después de la administración concomitante de 25 mg de warfarina con lixisenatida, no hubo efectos en la C_{max}, el ABC o el INR (Proporción Internacional Normalizada), mientras que el t_{max} se retrasó 7 horas.

Con base en estos resultados, no se requiere ajuste de la dosis de warfarina cuando se coadministra con lixisenatida.

Digoxina

Después de la administración concomitante de lixisenatida y 0.25 mg de digoxina, el ABC de digoxina no se vio afectada. El t_{max} se retrasó 1.5 horas y la C_{max} se redujo 26%.

Con base en estos resultados, no se requiere ajuste de la dosis de digoxina cuando se coadministra con lixisenatida.

Ramipril

Después de la administración concomitante de lixisenatida y 5 mg de ramipril durante 7 días, el ABC de ramipril disminuyó ligeramente en 21 % mientras que la C_{max} disminuyó en 63 %. El ABC y la C_{max} del metabolito activo (ramiprilato) no fueron afectados. El t_{max} de ramipril y ramiprilato se retrasaron en aproximadamente 2.5 horas.

Con base en estos resultados, no se requiere ajuste de la dosis de ramipril cuando se coadministra con lixisenatida.

Efectos adversos: Más de 2600 pacientes han recibido Lyxumia ya sea solo o en combinación con metformina, una sulfonilurea (con o sin metformina) o una insulina basal (con o sin metformina, o con o sin una sulfonilurea) en 8 estudios de fase III a gran escala controlados con placebo o con control activo.

Las reacciones adversas reportadas con más frecuencia durante los estudios clínicos fueron náusea y vómito. Estas reacciones en su mayoría fueron leves y transitorias.

En la Tabla 4 se enlistan las reacciones adversas reportadas durante el periodo total de tratamiento en estudios de fase III controlados con placebo y con control activo. En la tabla se presentan las reacciones adversas por término preferente que ocurrieron con una incidencia >5% cuando la frecuencia fue mayor entre los pacientes tratados con Lyxumia que en los pacientes tratados con todos los comparadores. En la tabla

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



también se incluyen las reacciones adversas con una frecuencia $\geq 2\%$ en el grupo de Lyxumia, cuando la frecuencia fue >2 veces la frecuencia para el grupo comparador.

Las frecuencias de reacciones adversas se definen como: muy común: $\geq 10\%$; común: ≥ 1 a $< 10\%$; poco común: $\geq 0,1$ a $< 1\%$; rara: $\geq 0,01\%$ a $< 1\%$; muy rara: $< 0,01\%$, desconocida (no puede ser estimada a partir de datos disponibles).

Tabla 4: Reacciones adversas reportadas durante el periodo total de tratamiento en los estudios de fase III controlados con placebo y con control activo (incluyendo el periodo posterior al periodo principal de tratamiento de 24 semanas en estudios con ≥ 76 semanas de tratamiento total).

Clase de sistema-órgano del MedDRA / términos de reacción adversa	Frecuencia de ocurrencia	
	Muy común	Común
Reacciones		
Infecciones e infestaciones		
Influenza		X
Infecciones de vías respiratorias superiores		X
Trastornos del metabolismo y de nutrición		
Hipoglucemia sintomática (cuanto el tratamiento incluye una sulfonilurea y/o una insulina basal)	X	
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	X	
Mareo		X

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 gastrointestinales		
Náusea	X	
Diarrea	X	
Vómito	X	
Dispepsia		X
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor de espalda		X

Hipoglucemia

En pacientes a los que se administró Lyxumia como monoterapia o en combinación con metformina sola, la hipoglucemia sintomática fue común y la tasa fue similar en los pacientes con Lyxumia y los pacientes con placebo durante el periodo total de tratamiento.

En pacientes a los que se administró Lyxumia en combinación con una sulfonilurea o una insulina basal, la hipoglucemia sintomática fue muy común.

Durante el periodo total de tratamiento, la tasa no fue sustancialmente más alta en los pacientes con Lyxumia que en los pacientes con placebo cuando Lyxumia se administró en combinación con:

- una sulfonilurea y metformina,
- una insulina basal sola,
- una insulina basal y metformina.

Durante el periodo total de tratamiento, cuando Lyxumia se administró con una sulfonilurea sola, ocurrió hipoglucemia sintomática en 22.7% de los pacientes tratados con Lyxumia versus 15.2% de los tratados con placebo. Cuando Lyxumia se administró con una sulfonilurea y una insulina basal, ocurrió hipoglucemia sintomática en 47.2% de los pacientes tratados con Lyxumia en comparación con 21.6% de los tratados con placebo.

En general, la incidencia de hipoglucemia sintomática severa fue poco común (0.4% en los pacientes con Lyxumia y 0.2% en los pacientes con



placebo) durante el periodo total de tratamiento de los estudios de Fase III controlados con placebo.

Trastornos gastrointestinales

Náusea y vómito fueron las reacciones adversas reportadas con más frecuencia durante el periodo principal de tratamiento de 24 semanas. La incidencia de náusea fue mayor en el grupo de Lyxumia (26.1 %) en comparación con el grupo de placebo (6.2 %) y la incidencia de vómito fue mayor en el grupo de Lyxumia (10.5 %) que en el de placebo (1.8 %). Las reacciones en su mayoría fueron leves y transitorias y ocurrieron durante las primeras 3 semanas después de iniciar el tratamiento. Después, disminuyeron progresivamente durante las siguientes semanas.

La incidencia de náusea fue más baja en el grupo de Lyxumia (24.5 %) en comparación con el grupo de exenatida dos veces al día (35.1%) y fue similar para los otros eventos gastrointestinales.

Reacciones en el sitio de la inyección

Las reacciones en el sitio de la inyección se han reportado en 3.9 % de los pacientes que recibieron Lyxumia mientras que se reportaron en 1.4 % de los pacientes que recibieron placebo durante el periodo principal de tratamiento de 24 semanas. La mayoría de las reacciones fueron de intensidad leve y generalmente no causaron la discontinuación del tratamiento.

Inmunogenicidad

Consistente con las propiedades potencialmente inmunogénicas de los productos medicinales que contienen proteínas o péptidos, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos anti-lixisenatida después del tratamiento con Lyxumia y, al final del periodo principal de tratamiento (de 24 semanas) en estudios controlados con placebo, 69.4 % de los pacientes con lixisenatida tuvieron un estado positivo para anticuerpo. Sin embargo, el cambio en la HbA_{1c} desde la línea basal fue similar independientemente del estado de anticuerpo (positivo o negativo).

De los pacientes tratados con lixisenatida, el 79.3 % tuvo un estado de anticuerpo negativo o una concentración de anticuerpo por debajo del límite inferior de cuantificación. El otro 20.7 % de los pacientes tuvo una concentración de anticuerpo cuantificada y algunos de estos pacientes tuvieron disminución de la eficacia asociada con una concentración elevada de anticuerpos anti-lixisenatida.

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



No hubo diferencia en el perfil global de seguridad en los pacientes independientemente del estado de anticuerpo, con excepción de un aumento en la incidencia de reacciones en el sitio de la inyección para los pacientes positivos para anticuerpo. La mayoría de las reacciones en el sitio de la inyección fueron leves, independientemente del estado de anticuerpo.

No hubo reactividad cruzada versus glucagón natural o GLP-1 endógeno.

Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas (como reacción anafiláctica, angioedema y urticaria) se han reportado en 0.4 % de los pacientes con Lyxumia en comparación con menos de 0.1% en pacientes con placebo durante el periodo principal de tratamiento de 24 semanas.

Descontinuación del medicamento

La incidencia de descontinuación del tratamiento debido a eventos adversos fue del 7.4% para Lyxumia en comparación con 3.2% en el grupo de placebo durante el periodo principal de tratamiento de 24 semanas. Los eventos adversos más comunes que condujeron a descontinuación del tratamiento en el grupo de Lyxumia fueron náusea (3.1%) y vómito (1.2%).

Condición de Venta: Con fórmula médica.

Norma farmacológica: 8.2.3.0.N10

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar la Información para Prescribir a las indicaciones mencionadas en este concepto y dosificación de acuerdo a las mismas.

Los reportes e informes de farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales - Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

La Sala considera que no existen elementos para declarar nueva entidad química a la LIXISENATIDA por cuanto esta molécula contiene modificaciones que solo alteran su farmacocinética con respecto a la molécula exenatida, que como tales, no confieren derecho a protección de datos a la luz del artículo primero del decreto 2085 de 2002: "...modificaciones que impliquen cambios en la farmacocinética..".

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**

3.1.1.11. AUBAGIO®

Expediente : 20056290
Radicado : 2012141803
Fecha : 2012/11/29
Interesado : Genzyme de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 14 mg de teriflunamida.

Forma farmacéutica: Tabletas.

Indicaciones: Aubagio está indicado para el tratamiento de pacientes con formas reincidentes de esclerosis múltiple (EM), a fin de reducir la frecuencia de las exacerbaciones clínicas y demorar la acumulación de la discapacidad física.

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.

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.

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 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 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.

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, 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 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:

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

Dosificación y Grupo Etario:

Posología y Modo Administración

La dosis recomendada de Aubagio es 14 mg por vía oral una vez al día.

Poblaciones Especiales:

Niños

Todavía no se ha establecido la seguridad y la eficacia de Aubagio en pacientes pediátricos con EM menores de 18 años.

Ancianos

Los estudios clínicos de Aubagio no incluyeron pacientes mayores de 65 años. Aubagio debe usarse con precaución en pacientes de 65 años.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada. La teriflunomida está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de pacientes con insuficiencia renal

Modo de Empleo

Aubagio puede ser tomado con o sin las comidas.

Vía de administración: Oral.

Interacciones: La principal vía de biotransformación para la teriflunomida es la hidrólisis. La oxidación es una vía menor.

Posibles efectos de otros fármacos en Aubagio

Inductores de transportadores y de CYP: La administración conjunta de dosis repetidas (600 mg una vez al día durante 22 días) de rifampina (un inductor de CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A así como de los transportadores de salida P-gp y BCRP) y teriflunomida (dosis única de 70 mg) tuvo como resultado una disminución de aproximadamente 40 % en la exposición a la teriflunomida. La rifampina y otros inductores de transportadores conocidos y potentes de CYP

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



como la carbamazepina, el fenobarbital, la fenitoína y la hierba de San Juan deben usarse con precaución durante el tratamiento con teriflunomida.

Posibles efectos de AUBAGIO en otros fármacos

La administración repetida de teriflunomida se usó para evaluar el efecto de esta en la exposición a otros fármacos. El régimen usado tuvo como resultado concentraciones plasmáticas de teriflunomida que se encontraban dentro del rango observado en pacientes luego de recibir dosis repetidas de 14 mg de teriflunomida.

Efecto de la teriflunomida en el sustrato de CYP2C8: repaglinida

Hubo un aumento en la concentración máxima ($C_{\max}$) media y en el área bajo la curva (area under the curve, AUC) de la repaglinida (1,7 y 2,4 veces, respectivamente), luego de dosis repetidas de teriflunomida, lo cual sugiere que la teriflunomida es un inhibidor de CYP2C8 in vivo. Por lo tanto, los fármacos metabolizados por CYP2C8, como la repaglinida, el paclitaxel, la pioglitazona o la rosiglitazona, deben usarse con precaución durante el tratamiento con teriflunomida.

Efecto de la teriflunomida en el sustrato de CYP3A: midazolam

Hubo un aumento en la $C_{\max}$ media y en el AUC del midazolam (1,13 y 1,27 veces, respectivamente), luego de dosis repetidas de teriflunomida, lo cual sugiere que la teriflunomida es un débil inhibidor de CYP3A in vivo.

Efecto de la teriflunomida en métodos anticonceptivos orales: 0,03 mg de etinilestradiol y 0,15 mg de levonorgestrel

Hubo un aumento en la $C_{\max}$ media y en el AUC₀₋₂₄ del etinilestradiol (1,58 y 1,54 veces, respectivamente), y en la $C_{\max}$ y el AUC₀₋₂₄ del levonorgestrel (1,33 y 1,41 veces, respectivamente) luego de dosis repetidas de teriflunomida. Aunque no se espera que esta interacción de la teriflunomida tenga un efecto adverso en la eficacia de los anticonceptivos orales, debe considerarse el tipo o la dosis de anticonceptivo oral usado en combinación con la teriflunomida.

Efecto de la teriflunomida en el sustrato de CYP1A2: cafeína

Las dosis repetidas de teriflunomida disminuyeron la $C_{\max}$ media y el AUC de la cafeína (sustrato de CYP1A2) en un 18 % y un 55 %, respectivamente, lo cual sugiere que la teriflunomida podría ser, in vivo, un inductor débil de CYP1A2. Por lo tanto, los fármacos metabolizados por CYP1A2 (como, la duloxetina, el alosetrón, la teofilina y la tizanidina) deben usarse con precaución durante el tratamiento con teriflunomida, debido a que podría ocasionar la disminución de la eficacia de estos fármacos.

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



Efecto de la teriflunomida en el sustrato de CYP2C9: S-warfarina

Las dosis repetidas de teriflunomida no tuvieron efecto en la farmacocinética de la S-warfarina, lo cual indica que la teriflunomida no es un inhibidor ni un inductor de CYP2C9. Sin embargo, se observó una disminución del 25 % en el pico del cociente internacional normalizado (international normalized ratio, INR) cuando la teriflunomida se administró de manera conjunta con la warfarina en comparación con la warfarina sola. Por lo tanto, cuando la warfarina se administra de manera conjunta con teriflunomida, se recomienda realizar un seguimiento y un control estrechos del INR.

Efecto de la teriflunomida en el sustrato de CYP2B6: bupropión

Las dosis repetidas de teriflunomida no tuvieron efecto en la farmacocinética del bupropión. Según los datos in vivo, la teriflunomida no se considera un inhibidor ni un inductor de CYP2B6 a la dosis terapéutica anticipada.

Efecto de la teriflunomida en el sustrato de CYP2C19: omeprazol

Las dosis repetidas de teriflunomida no tuvieron efecto en la farmacocinética del omeprazol. Según los datos in vivo, la teriflunomida no se considera un inhibidor ni un inductor de CYP2C19 a la dosis terapéutica anticipada.

Efecto de la teriflunomida en el sustrato de CYP2D6: metoprolol

Las dosis repetidas de teriflunomida no tuvieron efecto en la farmacocinética del metoprolol. Según los datos in vivo e in vitro, la teriflunomida no se considera un inhibidor ni un inductor de CYP2D6 a la dosis terapéutica anticipada.

Efectos Adversos: Las reacciones adversas más frecuentes de Aubagio (incidencia ≥ 10 %, además de una diferencia con el riesgo relativo de uso del placebo $> 1,0$ y límite inferior del intervalo de confianza al 95 % $> 1,0$) fueron diarrea, aumento de ALT, náuseas y alopecia en los estudios controlados con placebo. En general, la diarrea, las náuseas y la alopecia fueron leves a moderadas, transitorias y en pocas ocasiones ocasionaron la interrupción del tratamiento.

Experiencia del ensayo clínico

Un total de 844 pacientes que recibieron teriflunomida (7 o 14 mg una vez al día) constituyó la población de seguridad en el análisis combinado de los estudios controlados con placebo en pacientes con formas de EM reincidente (EMR).

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 estudio EFC6049/TEMPO fue un estudio clínico controlado con placebo de 108 semanas realizado en 1.086 pacientes con EMR tratados con 7 mg de teriflunomida (n = 368), 14 mg de teriflunomida (n = 358) o placebo (n = 360).

Tabla 1 Reacciones adversas en el estudio EFC6049/TEMPO (que se produjeron en ≥ 1 % de los pacientes y que se informaron en el grupo de 14 mg de teriflunomida a una tasa ≥ 1 % mayor que la del placebo)

CATEGORÍA DE SISTEMA	teriflunomida 14 mg (n = 358)	Placebo (n = 360)
CORPORAL PRIMARIA		
Término preferido n (%)		
Infecciones e infestaciones		
Influenza	43 (12,0 %)	36 (10,0 %)
Infección de las vías respiratorias superiores	32 (8,9 %)	25 (6,9 %)
Bronquitis	29 (8,1 %)	22 (6,1 %)
Sinusitis	23 (6,4 %)	16 (4,4 %)
Gastroenteritis	21 (5,9 %)	17 (4,7 %)
Cistitis	13 (3,6 %)	5 (1,4 %)
Gastroenteritis viral	13 (3,6 %)	5 (1,4 %)
Herpes bucal	13 (3,6 %)	6 (1,7 %)
Rinitis	12 (3,4 %)	7 (1,9 %)
Otitis	8 (2,2 %)	4 (1,1 %)
Infección de las vías respiratorias inferiores	8 (2,2 %)	4 (1,1 %)
Infección dental	7 (2,0 %)	2 (0,6 %)
Laringitis	5 (1,4 %)	1 (0,3 %)
Tiña del pie	5 (1,4 %)	1 (0,3 %)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		
Neutropenia	16 (4,5 %)	1 (0,3 %)
Trastornos del sistema inmunitario		
Alergia estacional	11 (3,1 %)	5 (1,4 %)
Trastornos psiquiátricos		
Depresión	33 (9,2 %)	28 (7,8 %)
Ansiedad	15 (4,2 %)	7 (1,9 %)
Trastornos del sistema nervioso		
Parestesia	35 (9,8 %)	30 (8,3 %)
Ciática	10 (2,8 %)	4 (1,1 %)

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		
CATEGORÍA DE SISTEMA	14 mg	Placebo
CORPORAL PRIMARIA	(n = 358)	(n = 360)
Término preferido n (%)		
Sensación de ardor	9 (2,5 %)	5 (1,4 %)
Síndrome del túnel carpiano	9 (2,5 %)	1 (0,3 %)
Esclerosis múltiple	7 (2,0 %)	3 (0,8 %)
Neuralgia	5 (1,4 %)	0
Trastornos oculares		
Visión borrosa	10 (2,8 %)	5 (1,4 %)
Trastornos cardíacos		
Taquicardia	6 (1,7 %)	2 (0,6 %)
Trastornos vasculares		
Hipertensión	13 (3,6 %)	6 (1,7 %)
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	64 (17,9 %)	32 (8,9 %)
Náuseas	49 (13,7 %)	26 (7,2 %)
Dolor en la zona superior del abdomen	20 (5,6 %)	15 (4,2 %)
Vómitos	18 (5,0 %)	14 (3,9 %)
Dolor de muelas	15 (4,2 %)	8 (2,2 %)
Hernia inguinal	4 (1,1 %)	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Alopecia ^a	47 (13,1 %)	12 (3,3 %)
Sarpullido	19 (5,3 %)	15 (4,2 %)
Acné	10 (2,8 %)	5 (1,4 %)
Prurito	10 (2,8 %)	6 (1,7 %)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor musculoesquelético	16 (4,5 %)	11 (3,1 %)
Mialgia	12 (3,4 %)	6 (1,7 %)
Trastornos urinarios y renales		
Polaquiuria	8 (2,2 %)	2 (0,6 %)
Trastornos mamarios y del sistema reproductivo		
Menorragia	7 (2,0 %)	2 (0,6 %)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		

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**

	teriflunomida	
CATEGORÍA DE SISTEMA CORPORAL PRIMARIA	14 mg (n = 358)	Placebo (n = 360)
<u>Término preferido n (%)</u>		
Dolor	7 (2,0 %)	2 (0,6 %)
Exploraciones complementarias		
Aumento de la alanina aminotransferasa	51 (14,2 %)	24 (6,7 %)
Aumento de gamma glutamiltransferasa	12 (3,4 %)	5 (1,4 %)
Aumento de la aspartato aminotransferasa	10 (2,8 %)	5 (1,4 %)
Pérdida de peso	7 (2,0 %)	3 (0,8 %)
Disminución del recuento de neutrófilos	6 (1,7 %)	1 (0,3 %)
Disminución del recuento de glóbulos blancos	4 (1,1 %)	0
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos		
Dolor postraumático	8 (2,2 %)	2 (0,6 %)

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**

	teriflunomida	
CATEGORÍA DE SISTEMA	14 mg	Placebo
CORPORAL PRIMARIA	(n = 358)	(n = 360)
Término preferido n (%)		

a: la mayoría de los casos informados como afinamiento del cabello, disminución de la densidad del cabello, pérdida de cabello, asociados o no con el cambio en la textura del cabello, generalmente descritos como difusos o generalizados sobre el cuero cabelludo (no se informaron casos de pérdida total del cabello) con una gran probabilidad de manifestación durante los primeros 6 meses y una resolución espontánea incluso durante el tratamiento para algunos pacientes o después de la interrupción de la administración del medicamento del estudio para otros.

Polineuropatía

En los estudios controlados con placebo, el 0,7 % de los pacientes tratados con 14 mg de teriflunomida mostraron síntomas de una posible polineuropatía (0 % en el grupo de placebo).

Condición de Venta: Venta con fórmula facultativa.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación los siguientes puntos para el producto de la referencia en las concentraciones de 50 µg, 75 µg, 100 µg.

- Evaluación farmacológica.
- Declaración de nueva entidad química y protección de datos según decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión CCDS-v. 1.0.

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 considera que el interesado debe presentar estudios clínicos comparativos con medicamentos de actividad similar que permitan establecer la eficacia y seguridad del producto en la indicación propuesta.

Así mismo esta Sala considera que la molécula Teriflunamida no tiene derecho a protección de información no divulgada a la luz del decreto 2085 de 2002, por cuanto corresponde a un metabolito de una molécula conocida en el mercado colombiano como la Leflunomida.

3.1.1.12. VENOSMIL® GEL

Expediente : 20049453
Radicado : 12101407
Fecha : 2012/12/14
Interesado : Faes Farma S.A.S

Composición: Cada 100 g de gel contiene 2 g hidrosmina.

Forma farmacéutica: Gel.

Indicaciones: Venosmil es un medicamento indicado en:
Tratamiento por vía tópica de las manifestaciones de la insuficiencia venosa periférica.

Contraindicaciones: Venosmil está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de sus componentes.

Embarazo y lactancia

No se dispone de datos clínicos sobre mujeres embarazadas expuestas a hidrosmina.

Los estudios que se han realizado en animales no mostraron efectos perjudiciales directos o indirectos para el embarazo, desarrollo fetal, parto y desarrollo postnatal.

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 de extremar la precaución en el uso de hidrosmina durante el embarazo, valorando adecuadamente el posible beneficio de este medicamento durante el embarazo.

Se desconoce si hidrosmina se excreta por leche materna, por lo que no se recomienda su uso durante la lactancia.

Precauciones y Advertencias: No existen precauciones especiales.

Dosificación y Grupo Etario:

Grupo terapéutico: C05CA05

Venosmil gel, extiéndase sobre la zona afectada una delgada capa de gel, tres aplicaciones al día, mediante suave fricción.

Modo de empleo:

- Desenroscar la tapa del tubo y con la parte posterior de la tapa perforar suficientemente la boca metálica.
- Aplicar sobre la piel aproximadamente 3-4 cm de producto.
- Extender sobre la zona afectada, mediante suave fricción, hasta formar una fina capa de gel.

Condición de Venta: Venta con receta.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Acta No. 40 de 2012 numeral 3.1.1.7, con el fin de continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta No. 40 de 2012, numeral 3.1.1.7., en el sentido de recomendar no aceptar el producto de la referencia por cuanto la eficacia del mismo no tiene respaldo de estudios clínicos (fase III), con un número adecuado de pacientes y comparativo.

3.1.2. PRODUCTO NUEVO.

3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO

3.1.3.1. INTERFERÓN ALFA 2B RELIANCE®

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 : 20047546
Radicado : 2012049302 / 2012132257
Fecha : 2012/11/08
Interesado : Valentech S.A.S.

Composición: Cada vial por 5 mL contienen 3 MUI de Interferón alfa 2B.
Cada vial por 5 mL contienen 5 MUI de Interferón alfa 2B.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones:

- Hepatitis B crónica
- Hepatitis C crónica
- Leucemia mielógena
- Mieloma múltiple
- Linfoma no hodkiniano
- Sarcoma de Kaposi relacionado con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)
- Carcinoma de células renales
- Tumor carcinoide metastásico
- Melanoma maligno
- Carcinoma basal
- Linfoma cutáneo de células T.

Contraindicaciones: Está contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad a interferon alfa 2b o a cualquiera de los componentes de la formulación. En los casos de hepatitis crónica se recomienda realizar biopsia hepática previa a instaurar el tratamiento, en caso de linfoma cutáneo de células T el diagnóstico debe estar confirmado por biopsia previa al tratamiento. Pacientes con mielosupresión.

Precauciones y Advertencias: Se deberá controlar estrechamente a los pacientes en cuanto a signos o síntomas de trastornos psiquiátricos.

Si aparecen estos síntomas el médico prescriptor debe tener en cuenta la gravedad potencial de estas reacciones adversas y se deberá considerar la necesidad de un tratamiento adecuado. Si los síntomas psiquiátricos persisten o empeoran, o se observa ideación suicida, se recomienda interrumpir el tratamiento con Interferon alfa 2B, y controlar al paciente, con tratamiento psiquiátrico adecuado.

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



Si se considera necesario el tratamiento con interferón alfa 2B en pacientes adultos con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas graves, éste sólo se debe iniciar después de haberse garantizado un diagnóstico individualizado adecuado y el tratamiento de la enfermedad psiquiátrica.

En los estudios en hepatitis crónica, todos los pacientes fueron sometidos a una biopsia hepática antes de su inclusión, pero en algunos casos, el tratamiento puede ser posible sin confirmación histológica. Se deberán consultar las normas de tratamiento actuales para determinar si es necesaria una biopsia hepática antes de iniciar el tratamiento.

Debido a la notificación de casos de exacerbación de psoriasis preexistente y sarcoidosis debidos a interferón alfa, el uso en pacientes con estas patologías sólo se recomienda si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

Interferón alfa 2B debe emplearse con precaución en pacientes con procesos médicos debilitantes, tales como historia de enfermedad pulmonar (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o diabetes mellitus con tendencia a la cetoacidosis. También deberá tenerse precaución en los pacientes con trastornos de la coagulación (por ejemplo, tromboflebitis, embolia pulmonar) o mielosupresión grave.

Dosificación y Grupo Etario:

- **Hepatitis B crónica**

La dosis recomendada de interferón alfa 2B para el tratamiento de la hepatitis B crónica es de 30 a 35 millones de IU por semana, administrada por vía subcutánea o intramuscular, ya sea como 5 millones de UI al día (QD) o 10 millones de UI tres veces por semana (TVS) durante 16 semanas.

Niños (1-17 años) 2 3 millones de unidades / m^2 , 3 veces por semana durante 1 semana, 2 aumento a 6 millones de unidades / m^2 , 3 veces por semana; un máximo de 2: 10 millones de unidades / m^2 , 3 veces a la semana, la duración total del tratamiento 16-24 semanas.

- **Hepatitis C crónica**

La dosis recomendada de interferón alfa 2B para el tratamiento de la hepatitis C crónica es de 3 millones de UI tres veces por semana (TVS) administrada por vía subcutánea o intramuscular. En los pacientes que toleran el tratamiento con normalización de ALT en 16 semanas de tratamiento, el interferón alfa 2B debe

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

ampliarse a 18 o 24 meses (72 a 96 semanas). Ajuste de la dosis: Si se producen reacciones adversas graves que se desarrollan durante el tratamiento con interferón alfa 2B, la dosis debe ser modificada (50% de reducción) o la terapia se debe interrumpir temporalmente hasta que cedan las reacciones adversas. Si la intolerancia persiste después de ajustar la dosis, el interferón alfa 2B debe interrumpirse.

- La leucemia de células pilosas

Dosis: La dosis recomendada para el tratamiento de leucemia de células pilosas es de 2 millones de UI/ m², administradas por vía intramuscular o subcutánea 3 veces a la semana durante un máximo de 6 meses. Los pacientes con recuento de plaquetas de menos de 50.000 / mm³ no debe de administrarse intramuscularmente, pero se puede aplicar por vía subcutánea.

Si las reacciones adversas graves se desarrollan, la dosis debe ser modificada inclusive a un 50% de reducción o la terapia debe ser temporalmente suspendida.

Si las reacciones adversas persisten o reaparecen después de un ajuste de dosis, el interferón alfa 2B debe suspenderse de forma permanente. El interferón alfa 2B debe suspenderse ante la progresión de la enfermedad o la falta de respuesta después de seis meses de tratamiento.

- Leucemia mieloide crónica

La dosis recomendada de interferón alfa 2B es de 4 a 5 millones de UI/m² administrada una vez al día por vía subcutánea. Algunos pacientes han demostrado beneficiarse de interferón alfa 2B 5 millones de UI/m² administrado una vez al día por vía subcutánea en asociación con 20 mg/m² de citarabina (Ara-C) administrados por vía subcutánea una vez al día durante 10 días por mes (hasta una dosis diaria máxima de 40 mg). Cuando el recuento de leucocitos esté controlado, administrar la dosis máxima tolerada de interferón alfa 2B (de 4 a 5 millones de UI/m² al día) para mantener la remisión hematológica.

El tratamiento con interferón alfa 2B deberá suspenderse si después de 8 a 12 semanas de tratamiento no se ha obtenido al menos una remisión hematológica parcial o una citorreducción clínicamente significativa.

- Melanoma Maligno

El interferón alfa 2B es tratamiento adyuvante del melanoma maligno el cual presenta en dos fases, la inducción y el mantenimiento. Dosis recomendada de

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



inducción de interferón alfa 2B es de 20 millones de UI / m² en forma de infusión intravenosa, durante 20 minutos, 5 días consecutivos por semana, durante 4 semanas. La dosis recomendada de mantenimiento de interferón alfa 2B es de 10 millones de UI / m² como una inyección subcutánea tres veces por semana durante 48 semanas.

- Mieloma múltiple

Tratamiento de mantenimiento

En los pacientes que tras la quimioterapia de inducción inicial se encuentran en la fase plateau (reducción de más del 50 % de la proteína monoclonal), puede administrarse interferón alfa 2B en monoterapia, por vía subcutánea, a la dosis de 3 millones de UI/m² tres veces por semana (días alternos).

- Linfoma folicular:

La dosis recomendada de interferón alfa 2B para el tratamiento del linfoma folicular es de 5 millones de UI por vía subcutánea tres veces por semana durante un máximo de 18 meses en conjunto con quimioterapia.

- Tumor carcinoide

La dosis habitual es de 5 millones de UI (3 a 9 millones de UI) administrada por vía subcutánea tres veces por semana (días alternos). Los pacientes con enfermedad avanzada pueden precisar una dosis diaria de 5 millones de UI. El tratamiento se suspenderá temporalmente durante la cirugía y tras ella.

El tratamiento podrá proseguirse mientras dure la respuesta del paciente al tratamiento con interferón alfa 2B.

- Sarcoma de Kaposi asociado al SIDA

La dosis recomendada de interferón alfa 2B para el sarcoma de Kaposi es de 30 millones de UI / m² / día por vía subcutánea tres veces a la semana durante 16 semanas o hasta que la respuesta máxima se ha alcanzado. El ajuste de dosis se requiere con frecuencia. El ajuste de la dosis en insuficiencia renal es necesaria ya que el interferón no se elimina por diálisis peritoneal o hemodiálisis.

Condición de Venta: Venta bajo prescripción médica.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2012006856 generado por el concepto del Acta No. 40 de 2012 numeral 3.1.3.10, con el fin

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 continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica del producto Biotecnológico de la referencia.

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

Composición: Cada vial por 5 mL contienen 3 MUI de Interferón alfa 2B.
Cada vial por 5 mL contienen 5 MUI de Interferón alfa 2B.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones:

- Hepatitis B crónica
- Hepatitis C crónica
- Leucemia mielógena
- Mieloma múltiple
- Linfoma no hodkiniano
- Sarcoma de Kaposi relacionado con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)
- Carcinoma de células renales
- Tumor carcinoide metastásico
- Melanoma maligno
- Carcinoma basal
- Linfoma cutáneo de células T.

Contraindicaciones: Está contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad a interferon alfa 2b o a cualquiera de los componentes de la formulación. En los casos de hepatitis crónica se recomienda realizar biopsia hepática previa a instaurar el tratamiento, en caso de linfoma cutáneo de células T el diagnóstico debe estar confirmado por biopsia previa al tratamiento. Pacientes con mielosupresión.

Precauciones y Advertencias: Se deberá controlar estrechamente a los pacientes en cuanto a signos o síntomas de trastornos psiquiátricos.

Si aparecen estos síntomas el médico prescriptor debe tener en cuenta la gravedad potencial de estas reacciones adversas y se deberá considerar la necesidad de un tratamiento adecuado. Si los síntomas psiquiátricos persisten o empeoran, o se observa ideación suicida, se recomienda

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



interrumpir el tratamiento con Interferon alfa 2B, y controlar al paciente, con tratamiento psiquiátrico adecuado.

Si se considera necesario el tratamiento con interferón alfa 2B en pacientes adultos con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas graves, éste sólo se debe iniciar después de haberse garantizado un diagnóstico individualizado adecuado y el tratamiento de la enfermedad psiquiátrica.

En los estudios en hepatitis crónica, todos los pacientes fueron sometidos a una biopsia hepática antes de su inclusión, pero en algunos casos, el tratamiento puede ser posible sin confirmación histológica. Se deberán consultar las normas de tratamiento actuales para determinar si es necesaria una biopsia hepática antes de iniciar el tratamiento.

Debido a la notificación de casos de exacerbación de psoriasis preexistente y sarcoidosis debidos a interferón alfa, el uso en pacientes con estas patologías sólo se recomienda si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

Interferón alfa 2B debe emplearse con precaución en pacientes con procesos médicos debilitantes, tales como historia de enfermedad pulmonar (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o diabetes mellitus con tendencia a la cetoacidosis. También deberá tenerse precaución en los pacientes con trastornos de la coagulación (por ejemplo, tromboflebitis, embolia pulmonar) o mielosupresión grave.

Dosificación y Grupo Etario:

- **Hepatitis B crónica**

La dosis recomendada de interferón alfa 2B para el tratamiento de la hepatitis B crónica es de 30 a 35 millones de IU por semana, administrada por vía subcutánea o intramuscular, ya sea como 5 millones de UI al día (QD) o 10 millones de UI tres veces por semana (TVS) durante 16 semanas.

Niños (1-17 años) 2 3 millones de unidades / m^2 , 3 veces por semana durante 1 semana, 2 aumento a 6 millones de unidades / m^2 , 3 veces por semana; un máximo de 2: 10 millones de unidades / m^2 , 3 veces a la semana, la duración total del tratamiento 16-24 semanas.

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



- **Hepatitis C crónica**

La dosis recomendada de interferón alfa 2B para el tratamiento de la hepatitis C crónica es de 3 millones de UI tres veces por semana (TVS) administrada por vía subcutánea o intramuscular. En los pacientes que toleran el tratamiento con normalización de ALT en 16 semanas de tratamiento, el interferón alfa 2B debe ampliarse a 18 o 24 meses (72 a 96 semanas). Ajuste de la dosis: Si se producen reacciones adversas graves que se desarrollan durante el tratamiento con interferón alfa 2B, la dosis debe ser modificada (50% de reducción) o la terapia se debe interrumpir temporalmente hasta que cedan las reacciones adversas. Si la intolerancia persiste después de ajustar la dosis, el interferón alfa 2B debe interrumpirse.

- **La leucemia de células pilosas**

Dosis: La dosis recomendada para el tratamiento de leucemia de células pilosas es de 2 millones de UI/ m², administradas por vía intramuscular o subcutánea 3 veces a la semana durante un máximo de 6 meses. Los pacientes con recuento de plaquetas de menos de 50.000 / mm³ no debe de administrarse intramuscularmente, pero se puede aplicar por vía subcutánea.

Si las reacciones adversas graves se desarrollan, la dosis debe ser modificada inclusive a un 50% de reducción o la terapia debe ser temporalmente suspendida.

Si las reacciones adversas persisten o reaparecen después de un ajuste de dosis, el interferón alfa 2B debe suspenderse de forma permanente. El interferón alfa 2B debe suspenderse ante la progresión de la enfermedad o la falta de respuesta después de seis meses de tratamiento.

- **Leucemia mieloide crónica**

La dosis recomendada de interferón alfa 2B es de 4 a 5 millones de UI/m² administrada una vez al día por vía subcutánea. Algunos pacientes han demostrado beneficiarse de interferón alfa 2B 5 millones de UI/m² administrado una vez al día por vía subcutánea en asociación con 20 mg/m² de citarabina (Ara-C) administrados por vía subcutánea una vez al día durante 10 días por mes (hasta una dosis diaria máxima de 40 mg). Cuando el recuento de leucocitos esté controlado, administrar la dosis máxima tolerada de interferón alfa 2B (de 4 a 5 millones de UI/m² al día) para mantener la remisión hematológica.

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 interferón alfa 2B deberá suspenderse si después de 8 a 12 semanas de tratamiento no se ha obtenido al menos una remisión hematológica parcial o una citorreducción clínicamente significativa.

- **Melanoma Maligno**

El interferón alfa 2B es tratamiento adyuvante del melanoma maligno el cual presenta en dos fases, la inducción y el mantenimiento. Dosis recomendada de inducción de interferón alfa 2B es de 20 millones de UI / m² en forma de infusión intravenosa, durante 20 minutos, 5 días consecutivos por semana, durante 4 semanas. La dosis recomendada de mantenimiento de interferón alfa 2B es de 10 millones de UI / m² como una inyección subcutánea tres veces por semana durante 48 semanas.

- **Mieloma múltiple**

Tratamiento de mantenimiento

En los pacientes que tras la quimioterapia de inducción inicial se encuentran en la fase plateau (reducción de más del 50 % de la proteína monoclonal), puede administrarse interferón alfa 2B en monoterapia, por vía subcutánea, a la dosis de 3 millones de UI/m² tres veces por semana (días alternos).

- **Linfoma folicular:**

La dosis recomendada de interferón alfa 2B para el tratamiento del linfoma folicular es de 5 millones de UI por vía subcutánea tres veces por semana durante un máximo de 18 meses en conjunto con quimioterapia.

- **Tumor carcinoide**

La dosis habitual es de 5 millones de UI (3 a 9 millones de UI) administrada por vía subcutánea tres veces por semana (días alternos). Los pacientes con enfermedad avanzada pueden precisar una dosis diaria de 5 millones de UI. El tratamiento se suspenderá temporalmente durante la cirugía y tras ella.

El tratamiento podrá proseguirse mientras dure la respuesta del paciente al tratamiento con interferón alfa 2B.

- **Sarcoma de Kaposi asociado al SIDA**

La dosis recomendada de interferón alfa 2B para el sarcoma de Kaposi es de 30 millones de UI / m² / día por vía subcutánea tres veces a la semana durante 16 semanas o hasta que la respuesta máxima se ha alcanzado. El ajuste de dosis se requiere con frecuencia. El ajuste de la dosis en

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



insuficiencia renal es necesaria ya que el interferón no se elimina por diálisis peritoneal o hemodiálisis.

Condición de Venta: Venta bajo prescripción médica.

Norma Farmacológica: 13.1.7.0.N10

Los reportes e informes de farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales - Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.3.2 INTERFERÓN BETA 1A RELIANCE®

Expediente : 20048701
Radicado : 2012061498
Fecha : 2012/05/31
Interesado : Valentech S.A.S.

Composición: Cada 0,5 mL contienen Interferón beta 1A Recombinante 30 µg.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Indicado para el tratamiento de la esclerosis múltiple recurrente, para reducir el número y la severidad de las exacerbaciones clínicas, reducir la progresión de la discapacidad física, reducir los requerimientos de esteroides y reducir el número de hospitalizaciones.

Contraindicaciones: Interferón Beta 1a Recombinante Reliance® está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al interferón beta natural o recombinante, o a cualquier otro componente de la formulación.

Precauciones y Advertencias: Se debe tener precaución cuando se administre Interferón Beta 1a Recombinante Reliance® en pacientes con trastornos convulsivos preexistentes.

Los pacientes con enfermedad cardíaca, tales como angina, insuficiencia cardíaca congestiva o arritmia, deben ser estrechamente monitorizados para detectar el empeoramiento de su situación clínica durante el inicio y la continuación del tratamiento con Interferón Beta 1a Recombinante Reliance®.

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



Depresión y suicidio

El Interferón Beta 1a Recombinante Reliance® se debe utilizar con precaución en pacientes con depresión u otros trastornos del humor, condiciones que son comunes con la esclerosis múltiple. Los pacientes tratados con Interferón Beta 1a Recombinante Reliance® deben ser advertidos de reportar inmediatamente cualquier síntoma de depresión o ideas suicidas a sus médicos tratantes

Anafilaxia

La anafilaxia ha sido reportada como una complicación rara durante el uso de Interferón Beta 1a Recombinante Reliance®. Otras reacciones alérgicas incluyeron disnea, edema orolingual, erupción cutánea y urticaria.

Disminución de los recuentos de sangre periférica

Disminución en los recuentos de sangre periférica en todas las líneas celulares, incluyendo pancitopenia y trombocitopenia, han sido reportadas en la experiencia post-comercialización. Algunos casos de trombocitopenia se han reportado por debajo de 10.000 / μ L. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos de estos trastornos.

Lesión hepática

Daño hepático severo, incluyendo casos de insuficiencia hepática, se ha reportado raramente en pacientes tratados con Interferón Beta 1a Recombinante Reliance®.

La elevación asintomática de las transaminasas hepáticas también ha sido reportada. El riesgo potencial de utilizarse en combinación con fármacos hepatotóxicos conocidos u otros productos (por ejemplo, alcohol) deben ser considerados antes de la administración de Interferón Beta 1a Recombinante Reliance®. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de lesiones hepáticas.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada para el tratamiento de la esclerosis múltiple es de 30 μ g (0,5 mL de solución), administradas por vía intramuscular (IM) una vez por semana.

Hasta el momento no se conoce claramente por cuánto tiempo los pacientes deben ser tratados. Los pacientes deben ser evaluados clínicamente después de dos años de tratamiento y el tratamiento a largo plazo debe ser decidido de forma individual por el médico tratante.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Condición de Venta: Venta bajo prescripción médica.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2012007208 generado por el concepto del acta 40 de 2012 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación Farmacológica.

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

Composición: Cada 0,5 mL contienen Interferón beta 1A Recombinante 30 µg.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Indicado para el tratamiento de la esclerosis múltiple recurrente, para reducir el número y la severidad de las exacerbaciones clínicas, reducir la progresión de la discapacidad física, reducir los requerimientos de esteroides y reducir el número de hospitalizaciones.

Contraindicaciones: Interferón Beta 1a Recombinante Reliance® está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al interferón beta natural o recombinante, o a cualquier otro componente de la formulación.

Precauciones y Advertencias: Se debe tener precaución cuando se administre Interferón Beta 1a Recombinante Reliance® en pacientes con trastornos convulsivos preexistentes.

Los pacientes con enfermedad cardíaca, tales como angina, insuficiencia cardíaca congestiva o arritmia, deben ser estrechamente monitorizados para detectar el empeoramiento de su situación clínica durante el inicio y la continuación del tratamiento con Interferón Beta 1a Recombinante Reliance®.

Depresión y suicidio

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 Interferón Beta 1a Recombinante Reliance® se debe utilizar con precaución en pacientes con depresión u otros trastornos del humor, condiciones que son comunes con la esclerosis múltiple. Los pacientes tratados con Interferón Beta 1a Recombinante Reliance® deben ser advertidos de reportar inmediatamente cualquier síntoma de depresión o ideas suicidas a sus médicos tratantes

Anafilaxia

La anafilaxia ha sido reportada como una complicación rara durante el uso de Interferón Beta 1a Recombinante Reliance®. Otras reacciones alérgicas incluyeron disnea, edema orolingual, erupción cutánea y urticaria.

Disminución de los recuentos de sangre periférica

Disminución en los recuentos de sangre periférica en todas las líneas celulares, incluyendo pancitopenia y trombocitopenia, han sido reportadas en la experiencia post-comercialización. Algunos casos de trombocitopenia se han reportado por debajo de 10.000 / μ L. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos de estos trastornos.

Lesión hepática

Daño hepático severo, incluyendo casos de insuficiencia hepática, se ha reportado raramente en pacientes tratados con Interferón Beta 1a Recombinante Reliance®.

La elevación asintomática de las transaminasas hepáticas también ha sido reportada. El riesgo potencial de utilizarse en combinación con fármacos hepatotóxicos conocidos u otros productos (por ejemplo, alcohol) deben ser considerados antes de la administración de Interferón Beta 1a Recombinante Reliance®. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de lesiones hepáticas.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada para el tratamiento de la esclerosis múltiple es de 30 μ g (0,5 mL de solución), administradas por vía intramuscular (IM) una vez por semana.

Hasta el momento no se conoce claramente por cuánto tiempo los pacientes deben ser tratados. Los pacientes deben ser evaluados clínicamente después de dos años de tratamiento y el tratamiento a largo plazo debe ser decidido de forma individual por el médico tratante.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Condición de Venta: Venta bajo prescripción médica.

Norma Farmacológica: 19.18.0.0.N100.

Los reportes e informes de farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales - Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.3.3. REDITUX

Expediente : 20056117
Radicado : 2012140387
Fecha : 2012/11/27
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición:

Cada Vial de 50 mL contiene rituximab (origen ADNr) 500 mg.

Cada vial de 10 mL contiene rituximab (origen ADNr) 100 mg

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión.

Indicaciones: Rituximab en monoterapia está indicado en el tratamiento de pacientes con linfoma No-Hodgkin folicular estadio III-IV que son quimioresistentes o están en su segunda o posterior recidiva tras la quimioterapia. Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisolona) en el tratamiento de pacientes con linfoma no-hodgkin folicular estadio III-IV que no hayan sido tratados previamente. Rituximab está indicado en el tratamiento de sostén de pacientes con linfoma no-hodgkin folicular en recidiva o refractario que respondan a la terapia de inducción con quimioterapia sola o en combinación con Rituximab. Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona) en el tratamiento de pacientes con linfoma no-hodgkin difuso de células B grandes CD20 positivas. Artritis Reumatoidea, en combinación con metotrexato está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoidea activa grave que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES) incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF).

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:

Contraindicaciones de uso en Linfoma No-Hodgkin

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes o a las proteínas murinas de este producto.

Contraindicaciones de uso en Artritis reumatoidea

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes o a las proteínas murinas de este producto. Infecciones graves y activas.

Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la New York Heart Association [NYHA]) o enfermedades cardíacas graves no controladas.

Precauciones y Advertencias: -Embarazo: No existen datos suficientes sobre la utilización de Rituximab en mujeres embarazadas.

Como se sabe que la IgG atraviesa la barrera placentaria, Rituximab puede provocar en el feto depleción de células B. Por este motivo, Rituximab no debe administrarse a una mujer embarazada a menos que el beneficio esperado supere el riesgo potencial. Durante y hasta 12 meses después del tratamiento con Rituximab, las mujeres en edad fértil deben usar métodos contraceptivos eficaces, debido al largo tiempo de permanencia de Rituximab en el organismo en pacientes con depleción de células B. En los estudios de toxicidad llevados a cabo en monos cinomolgos, no se han encontrado indicios de embriotoxicidad intrauterina. Las crías de animales nacidas de madres expuestas a Rituximab presentaron una depleción de las poblaciones de linfocitos B durante el período postnatal. No se han examinado los niveles de linfocitos B en recién nacidos de madres expuestas a Rituximab en ensayos clínicos.

- Lactancia: Se desconoce si Rituximab se excreta en la leche materna. Sin embargo, teniendo en cuenta que la IgG materna se excreta en la leche y que se ha detectado Rituximab en la leche de monos en período de lactancia, las mujeres no deben amamantar a sus hijos durante el tratamiento con Rituximab ni durante los 12 meses siguientes.
- Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: No se han realizado estudios de los efectos de Rituximab sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria, aunque la actividad farmacológica y las reacciones adversas notificadas hasta la fecha no son indicativas de que tales efectos sean probables.

Linfoma no-Hodgkin:

- Los pacientes con gran masa tumoral o con un elevado número de células tumorales circulantes ($= 25 \times 10^9/l$), que pueden tener un riesgo mayor de

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



desarrollar un síndrome de liberación de citoquinas muy grave, deben tratarse únicamente cuando se hayan descartado otras alternativas terapéuticas, extremando las precauciones durante el tratamiento. Estos pacientes deben monitorearse muy estrechamente durante la primera infusión. En estos pacientes se debe considerar reducir la velocidad de la primera infusión.

El síndrome de liberación de citoquinas grave se caracteriza por disnea grave, frecuentemente acompañada de broncoespasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema. Este síndrome puede estar asociado con algunas características del síndrome de lisis tumoral, tales como hiperuricemia, hiperkalemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, elevación de la lactato dehidrogenasa (LDH) y puede estar asociado con insuficiencia respiratoria aguda y muerte. La insuficiencia respiratoria aguda puede estar acompañada de infiltración intersticial o edema pulmonar, visibles a la exploración radiológica torácica. El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de la primera o segunda hora después de iniciar la primera infusión. Los pacientes con historial de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden tener un riesgo mayor de mal pronóstico y deben aumentarse las precauciones durante su tratamiento. En aquellos pacientes que desarrollen síndrome de liberación de citoquinas grave se debe interrumpir la infusión inmediatamente y deben recibir tratamiento sintomático de choque. Dado que a la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede seguir una recidiva, se debe monitorear estrechamente a estos pacientes hasta que el síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o hayan sido descartados. Una vez resueltos completamente los signos y síntomas, raramente se repite el síndrome de liberación de citoquinas en tratamientos posteriores. En el 10% de los pacientes tratados con Rituximab se han observado reacciones adversas relacionadas con la infusión, incluyendo el síndrome de liberación de citoquinas acompañado de hipotensión y broncoespasmo. Generalmente, estos síntomas son reversibles tras la interrupción de la infusión de Rituximab y la administración de un antipirético, un antihistamínico, y ocasionalmente, oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores y, en caso de necesidad, glucocorticoides.

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, después de la administración intravenosa de proteínas. A diferencia del síndrome de liberación de citoquinas, las auténticas reacciones de hipersensibilidad se presentan típicamente durante los primeros minutos de la infusión. Conviene disponer para uso inmediato aquellos medicamentos utilizados para combatir las reacciones de hipersensibilidad, es

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

decir, epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides, por si ocurriera una reacción alérgica durante la administración de Rituximab. Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden asemejarse a las manifestaciones clínicas del síndrome de liberación de citoquinas (anteriormente descrito). Las reacciones atribuibles a la hipersensibilidad se han notificado menos frecuentemente que las atribuidas a la liberación de citoquinas.

- Dado que se puede producir hipotensión durante la infusión con Rituximab, se debe considerar interrumpir los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de dicha infusión.
- Se han notificado casos de angina de pecho, arritmias cardíacas tales como flutter y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio en pacientes tratados con Rituximab. Por lo tanto, se deben monitorear cuidadosamente los pacientes con historial de enfermedad cardíaca y/o tratamiento quimioterápico cardiotoxico y suspender el tratamiento si la reacción adversa es severa o amenaza la vida.
- Aunque Rituximab en monoterapia no tiene efecto mielosupresor, se recomienda prudencia antes de aplicar el tratamiento a pacientes con un recuento de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/L$ y/o recuento de plaquetas $< 75 \times 10^9/L$, puesto que la experiencia clínica en esta población es limitada. Rituximab se ha utilizado en pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea y en otros grupos de riesgo con una función de la médula ósea presumiblemente reducida, sin que haya inducido mielotoxicidad. Se debe considerar la necesidad de realizar recuentos de sangre total de forma regular, incluyendo recuentos de plaquetas, durante la monoterapia con Rituximab. Cuando Rituximab se administre en combinación con quimioterapia CHOP o CVP, se deben realizar de forma regular recuentos de sangre total de acuerdo a la práctica médica habitual.
- Se han notificado casos muy raros de reactivación de hepatitis B en pacientes tratados con Rituximab, que incluyeron reportes de hepatitis fulminante. La mayoría de estos pacientes también habían estado expuestos a quimioterapia citotóxica. Tanto el estado de la enfermedad subyacente como la quimioterapia citotóxica pueden considerarse factores de confusión en la notificación de los casos. Cuando Rituximab se utilice en combinación con quimioterapia citotóxica, los pacientes con antecedentes de hepatitis B deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar signos de infección activa por el virus de la hepatitis B.
- Se han notificado casos muy raros de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), durante el uso post-comercialización de Rituximab en LNH. La mayoría de los pacientes habían recibido Rituximab en

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

combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. Los médicos que traten a pacientes con linfoma no-Hodgkin deben considerar la posibilidad de LMP en el diagnóstico diferencial de pacientes que presenten síntomas neurológicos y considerar la consulta del caso a un neurólogo conforme a su criterio clínico.

- No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con ninguna vacuna, particularmente con vacunas de virus vivos, después de recibir tratamiento con Rituximab. Tampoco se ha estudiado la capacidad para generar una respuesta humoral primaria o anamnésica frente a ninguna vacuna.

Artritis reumatoidea:

- Reacciones relacionadas con la infusión

El uso de Rituximab se asocia con reacciones relacionadas con la infusión que pueden estar mediadas por la liberación de citoquinas y/o otros mediadores químicos. La premedicación con glucocorticoides por vía intravenosa redujo significativamente la incidencia y la gravedad de estas reacciones. La mayoría de las reacciones relacionadas con la infusión notificadas fueron de intensidad leve a moderada. El porcentaje de pacientes afectados disminuye con las sucesivas infusiones. Las reacciones notificadas fueron generalmente reversibles tras disminuir la velocidad de infusión de Rituximab o suspender la infusión y administrar un antipirético, un antihistamínico y, en ocasiones, oxígeno, una solución salina intravenosa o broncodilatadores y, en caso de necesidad, glucocorticoides. En la mayoría de los casos, la infusión se pudo reanudar al 50% de la velocidad anterior (p. ej., de 100 mg/h a 50 mg/h), una vez resueltos completamente todos los síntomas. Después de la administración intravenosa de proteínas, incluyendo Rituximab, se han notificado reacciones anafilácticas y otras reacciones de hipersensibilidad. Los medicamentos para tratar las reacciones de hipersensibilidad, como la epinefrina (adrenalina), los antihistamínicos y los glucocorticoides deben estar disponibles para su uso inmediato por si ocurre una reacción alérgica durante la administración de Rituximab. La presencia de los anticuerpos humanos anti-quiméricos (HACA) puede estar asociada con un empeoramiento en la infusión o con reacciones alérgicas después de la segunda infusión de los ciclos siguientes. Las infusiones de Rituximab deben administrarse en un entorno hospitalario con un equipamiento completo de reanimación inmediatamente disponible y bajo la estrecha vigilancia de un médico experimentado. No existen datos sobre la seguridad de Rituximab en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada (clase III de la NYHA) o enfermedad cardiovascular grave no controlada. En pacientes con isquemia miocárdica preexistente se ha notificado su exacerbación sintomática con el uso de Rituximab, resultando en angina de

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

pecho, así como fibrilación auricular y flutter. Por lo tanto, si el paciente refiere antecedentes de cardiopatía, se sopesará el riesgo de complicaciones cardiovasculares derivadas de las reacciones relacionadas con la infusión antes de administrar Rituximab y se vigilará rigurosamente a los pacientes durante el tratamiento. Dado que se puede producir hipotensión durante la infusión de Rituximab, se evaluará la necesidad de interrumpir temporalmente cualquier medicación antihipertensiva 12 horas antes de la infusión de Rituximab.

- Infecciones

Se han producido infecciones graves, incluyendo casos mortales, durante el tratamiento con Rituximab. No debe administrarse Rituximab a pacientes con una infección activa y/o grave (es decir, tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas) ni a aquellos con inmunodeficiencia grave (p. ej., hipogammaglobulinemia o a los que tengan niveles de CD4 o CD8 muy bajos). Los médicos extremarán la prudencia antes de administrar Rituximab a pacientes que refieran antecedentes de infecciones recidivantes o crónicas o con patologías subyacentes que puedan predisponer a infecciones graves. Se evaluará de inmediato y se tratará convenientemente a todo paciente que manifieste signos y síntomas de infección después del tratamiento con Rituximab. Antes de administrar los ciclos siguientes del tratamiento con Rituximab, en estos pacientes debe ser re-evaluado el riesgo potencial de infecciones. Se han notificado casos muy raros de reactivación de la hepatitis B entre pacientes con linfoma no- Hodgkin que habían recibido Rituximab en combinación con la quimioterapia citotóxica (ver linfoma no- Hodgkin).

- Vacunación

No hay datos relativos al uso de las vacunas en pacientes mientras persista la depleción de linfocitos B después del tratamiento con Rituximab. Los médicos deben revisar el estado de vacunación de los pacientes que se estén considerando para el tratamiento con Rituximab y seguir las directrices locales/nacionales para la vacunación de los adultos contra las enfermedades infecciosas. La vacunación deberá finalizar por lo menos cuatro semanas antes de la primera administración de Rituximab. No se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos a pacientes mientras persista la depleción de linfocitos B.

- Uso concomitante/secuencial con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES). No está recomendado el uso concomitante de Rituximab y otros tratamientos antirreumáticos distintos a los incluidos en la indicación y la posología de artritis reumatoidea. No hay

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



datos suficientes en los ensayos clínicos para evaluar totalmente la seguridad del uso secuencial de otros FAMES (incluidos los inhibidores del TNF) tras la terapia con Rituximab. Si se administra un agente biológico y/o un FAME después de la terapia con Rituximab, los pacientes deben ser estrechamente monitoreados por si hubiese signos de infección.

- Neoplasias malignas

Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas. En base a la limitada experiencia con Rituximab en pacientes con artritis reumatoidea, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de tumores sólidos en este momento, aunque los datos existentes no parecen sugerir un aumento del riesgo.

- Notificación espontánea

Se han notificado casos mortales de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva tras el uso en indicaciones no autorizadas de Rituximab para el tratamiento de ciertas enfermedades autoinmunes, incluyendo Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y vasculitis. Los pacientes con enfermedades autoinmunes tenían una historia de terapia inmunosupresora anterior o concurrente y se les diagnosticó LMP en los 12 meses siguientes a la última infusión de Rituximab. No se ha notificado ningún caso de LMP en pacientes con artritis reumatoidea. También se han notificado casos de LMP en pacientes con enfermedad autoinmune no tratados con Rituximab. Los casos notificados tenían múltiples factores de riesgo de LMP, incluyendo la enfermedad subyacente y la terapia inmunosupresora a largo plazo. Los médicos que traten a pacientes con enfermedades autoinmunes deben considerar la posibilidad de LMP en el diagnóstico diferencial de pacientes que presenten síntomas neurológicos y considerar la consulta del caso a un neurólogo conforme a su criterio clínico. No se han establecido la eficacia y seguridad de Rituximab para el tratamiento de enfermedades autoinmunes diferentes a la artritis reumatoidea.

Dosificación y Grupo Etario: Forma de administración: La solución preparada de Rituximab debe administrarse como infusión intravenosa empleando una vía específica. Las soluciones preparadas no deben administrarse en infusión rápida o en bolo intravenoso. Las infusiones de Rituximab deben administrarse bajo la estrecha supervisión de un médico con experiencia, y en un entorno que disponga de forma inmediata de un equipo completo de reanimación. Siempre se debe administrar premedicación consistente en un antipirético y un medicamento antihistamínico, por ejemplo paracetamol y difenhidramina, antes de cada infusión de Rituximab. También se debe considerar la premedicación con glucocorticoides. Los pacientes deben ser estrechamente monitoreados

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 detectar el inicio de un síndrome de liberación de citoquinas. Se debe interrumpir inmediatamente la infusión en aquellos pacientes que muestren evidencia de reacciones graves, especialmente disnea grave, broncoespasmo o hipoxia. En los pacientes con linfoma no-Hodgkin se debe evaluar posteriormente la evidencia de síndrome de lisis tumoral, incluyendo pruebas de laboratorio adecuadas, y la evidencia de infiltración pulmonar por radiología torácica. En ningún paciente debe reiniciarse la infusión hasta la remisión completa de todos los síntomas, y la normalización de los valores de laboratorio y de los resultados de la radiología torácica. A partir de ese momento, la infusión puede reiniciarse inicialmente como máximo a la mitad de la velocidad de la infusión previa. Si se presentasen por segunda vez las mismas reacciones adversas graves, se debe considerar seriamente, y caso por caso, la decisión de finalizar el tratamiento. Las reacciones relacionadas con la infusión de grado leve o moderado se resuelven generalmente reduciendo la velocidad de infusión. La velocidad de infusión puede incrementarse cuando mejoren los síntomas.

Linfoma No-Hodgkin:

Se debe considerar la premedicación con glucocorticoides si Rituximab no se va a administrar en combinación con quimioterapia (CHOP o CVP) que incluya glucocorticoides para el tratamiento del linfoma no-Hodgkin.

Linfoma no-Hodgkin folicular: La posología recomendada de Rituximab en monoterapia usado para pacientes adultos es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrada en forma de una infusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas. La posología recomendada de Rituximab en combinación con quimioterapia CVP es de 375 mg/m² de superficie corporal por ciclo, hasta 8 ciclos (21 días/ciclo). Rituximab debe ser administrado el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, después de la administración intravenosa del componente glucocorticoide de la quimioterapia CVP.

Retratamiento después de la recidiva en linfoma no-Hodgkin: La posología recomendada para repetir el tratamiento con Rituximab en monoterapia en pacientes con linfoma no-Hodgkin folicular en recidiva o refractario que ya habían respondido a un tratamiento previo con Rituximab en monoterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrada en forma de infusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas.

Tratamiento de sostén: La posología recomendada de Rituximab, cuando se utiliza para el tratamiento de mantención en pacientes con linfoma no-Hodgkin folicular en recidiva o refractario que hayan respondido a la quimioterapia de inducción con o sin Rituximab, es de 375 mg/m² de superficie corporal una vez cada 3 meses hasta la progresión de la enfermedad o hasta un período máximo de dos años.

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



Linfoma No-Hodgkin difuso de células B grandes: Rituximab debe usarse en combinación con quimioterapia CHOP. La posología recomendada es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrada el primer día de cada ciclo de quimioterapia, durante 8 ciclos, tras la administración intravenosa del componente glucocorticoide de CHOP. No se han establecido la seguridad y eficacia de la combinación de Rituximab con otras quimioterapias.

Primera infusión: La velocidad de infusión inicial recomendada es de 50 mg/h; después de los primeros 30 minutos, ésta se puede aumentar en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Siguientes infusiones: Las dosis posteriores de Rituximab pueden ser profundizadas a una velocidad inicial de 100 mg/h, que puede aumentarse en incrementos de 100 mg/h a intervalos de 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Ajustes de dosis durante el tratamiento: No se recomiendan las reducciones de dosis de Rituximab. Cuando Rituximab se administre en combinación con quimioterapia CHOP o CVP, se deben efectuar las reducciones de dosis estándar de los fármacos quimioterápicos.

Artritis reumatoidea:

Cada ciclo de Rituximab se compone de dos infusiones intravenosas de 1000 mg. La dosis recomendada de Rituximab es de 1000 mg en infusión intravenosa, seguida de una segunda infusión intravenosa de 1000 mg dos semanas más tarde. La actividad de la enfermedad se debe monitorear periódicamente.

Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad y eficacia de la administración de más ciclos de tratamiento con Rituximab. En un pequeño estudio de cohorte observacional, aproximadamente en 600 pacientes que presentaban evidencias de actividad continuada de la enfermedad, se repitió el tratamiento con 2-5 ciclos a los 6 a 12 meses después del ciclo anterior. Algunos pacientes han desarrollado anticuerpos anti-quiméricos humanos (HACA) después del primer ciclo de tratamiento con Rituximab. La presencia de los HACA puede estar asociada con un agravamiento de las reacciones relacionadas con la infusión o de las reacciones alérgicas después de la segunda infusión de los ciclos siguientes. Además, en un caso con HACA, se ha observado fallo en la depleción de células B después de recibir más ciclos de tratamiento. Por tanto, el balance beneficio/riesgo de la terapia con Rituximab debe ser cuidadosamente considerado antes de administrar los siguientes ciclos de Rituximab. Si se considera repetir un ciclo de tratamiento, no se debe administrar a intervalos menores de 16 semanas. Durante el

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



tratamiento con Rituximab se puede continuar con el tratamiento base con glucocorticoides, salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos. Los pacientes con artritis reumatoidea deben recibir tratamiento con 100 mg de metilprednisolona intravenosa 30 minutos antes de Rituximab, para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones agudas a la infusión.

Primera infusión de cada ciclo: La velocidad inicial recomendada de la infusión es de 50 mg/h; después de los primeros 30 minutos se puede aumentar, en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Segunda infusión de cada ciclo: Las dosis posteriores de Rituximab se pueden profundizar con una velocidad inicial de 100 mg/h, y aumentar, en incrementos de 100 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Poblaciones especiales

Uso en pediatría: Rituximab no está recomendado para uso en niños y adolescentes debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Ancianos: No se requiere ajustar la dosis en los pacientes ancianos (> 65 años).

Incompatibilidades

No se han observado incompatibilidades entre Rituximab y las botellas o sets de infusión.

Precauciones especiales de eliminación

Rituximab se suministra en frascos ampolla monodosis, apirógenos, estériles, sin preservantes. Extraer bajo condiciones asépticas la cantidad necesaria de Rituximab y diluirla dentro de una bolsa de infusión que contenga una solución acuosa estéril y libre de pirógenos de Cloruro de sodio 0,9% o Dextrosa al 5 % en agua, hasta una concentración calculada de Rituximab de 1 a 4 mg/mL. Para mezclar la solución, invertir suavemente la bolsa para evitar que se forme espuma. Se debe tener precaución para asegurar la esterilidad de las soluciones preparadas. El medicamento no contiene ningún preservante antimicrobiano ni agentes bacteriostáticos, por lo que se deben mantener las técnicas asépticas. Antes de la administración, los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente por si contienen partículas o presentan alteraciones del color. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Vía de administración: Infusión intravenosa.

Interacciones: Se ha descrito que pueden ocurrir las siguientes interacciones:

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



- Medicamentos antihipertensivos: Se debe considerar la suspensión de los medicamentos antihipertensivos durante las 12 horas anteriores a la administración de Rituximab debido a que este medicamento puede causar hipotensión.
- Quimioterapia: La tolerancia de combinaciones simultáneas o secuenciales de Rituximab con quimioterapia, aparte de la quimioterapia CHOP o CVP, o con agentes capaces de provocar depleción de células B normales, no ha sido bien definida.
- Cisplatino: Se ha observado toxicidad renal con la administración concomitante. La combinación de cisplatino y Rituximab no es un régimen de tratamiento aprobado. Se debe ejercer una extrema precaución y los pacientes deben ser estrechamente monitoreados por si hubiese signos de insuficiencia renal.
- Vacunas de virus muertos o vacunas de virus vivos: Teóricamente, Rituximab puede inhibir la generación de una respuesta humoral o anamnesia a cualquier vacuna. No es recomendable la administración de vacunas a virus vivos.
- Metotrexato: La coadministración con metotrexato no modifica la farmacocinética de Rituximab en los pacientes con artritis reumatoidea.

Efectos Adversos: Las reacciones adversas que requieren atención médica son las siguientes:

- Incidencia más frecuente: Anemia (palidez; dificultad respiratoria con el ejercicio; sangramiento o hematomas inusuales; cansancio o debilidad inusuales); hiperglicemia (dolor abdominal; visión borrosa; sequedad de la boca; fatiga; rubor; sequedad de la piel; aliento olor a frutas; aumento del apetito; aumento de la sed; aumento de la micción; náuseas; sudoración; dificultad respiratoria; peso inexplicable); hipertensión (visión borrosa; mareos; nerviosismo; dolor de cabeza; palpitaciones en los oídos; latidos cardíacos lentos o rápidos)- sintomática o asintomática; infección (fiebre o escalofríos; tos o ronquera; dolor de espalda o en el costado; dolor o dificultad al orinar); reacción relacionada con la infusión, incluyendo angioedema (sensación de hinchazón de la lengua o garganta), broncoespasmo o disnea (sensación de falta de aire); fatiga (cansancio inusual); fiebre y escalofríos; enrojecimiento de la cara; dolor de cabeza; hipotensión (mareos); náuseas; prurito; rinitis; urticaria y vómitos; leucopenia (heces negras alquitranadas; dolor en el pecho; escalofríos; tos; fiebre; dolor o dificultad al orinar; sensación de falta de aire; dolor de garganta; úlceras o puntos blancos en los labios o en la boca; glándulas inflamadas; sangramiento o hematomas inusuales; cansancio o debilidad inusuales); linfopenia (fiebre o escalofríos; tos o ronquera; dolor del costado

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



o de la parte inferior de la espalda; dolor o dificultad al orinar); neutropenia (heces negras alquitranadas; escalofríos; tos; fiebre; dolor del costado o de la parte inferior de la espalda; dolor o dificultad al orinar; piel pálida; sensación de falta de aire; dolor de garganta; úlceras o puntos blancos en la boca; sangramiento o hematomas inusuales; cansancio o debilidad inusuales); edema periférico (hinchazón de la cara, brazos, manos, parte inferior de la piernas o pies; hormigueo en las manos o pies; ganancia o pérdida de peso inusuales); sinusitis (dolor o sensibilidad alrededor de los ojos y pómulos; fiebre; congestión nasal; dolor de cabeza; tos; sensación de falta de aire o dificultad respiratoria; estrechez en el pecho o sibilancia); trombocitopenia (heces negras alquitranadas; sangramiento de las encías; sangre en la orina o heces; puntos rojos en la piel; sangramiento o hematomas inusuales).

- Incidencia menos frecuente: Artritis (dolor, hinchazón o enrojecimiento de las articulaciones; dolor o rigidez muscular; dificultad para moverse); conjuntivitis (enrojecimiento y picazón de los párpados); depresión (falta de ánimo; sensación de tristeza o vacío; irritabilidad; pérdida del apetito; pérdida del interés; fatiga; dificultad para concentrarse; dificultad para dormir); reacciones mucocutáneas severas, incluyendo pénfigo para neoplásico (ampollas en la boca; ampollas en el tronco, cuero cabelludo u otras áreas; prurito), síndrome de Stevens-Johnson (formación de ampollas, descamación, pérdida de la piel; escalofríos; tos; diarrea; prurito; dolor articular o muscular; enrojecimiento e irritación de los ojos; lesiones rojas en la piel, a menudo con un centro púrpura; dolor de garganta; úlceras o puntos blancos en la boca o en los labios; cansancio o debilidad inusuales), dermatitis liquenoide, dermatitis vesiculobulosa y necrólisis epidérmica tóxica (formación de ampollas, descamación y pérdida de la piel; escalofríos; tos; diarrea; prurito; dolor articular o muscular; enrojecimiento e irritación de los ojos; lesiones rojas en la piel, a menudo con un centro púrpura; dolor de garganta; úlceras o puntos blancos en la boca o en los labios; cansancio o debilidad inusuales); neuritis (adormecimiento u hormigueo de las manos, pies o cara); neuropatía (ardor, hormigueo, adormecimiento o dolor en las manos, brazos, pies o piernas; sensación de alfileres o agujas que causan dolor); parestesia (sensaciones de ardor, prurito, adormecimiento, punzadas u hormigueo); síndrome de lisis tumoral, que conduce a una insuficiencia renal aguda (dolor del costado o de la parte inferior de la espalda; disminución de la frecuencia o cantidad de orina; orina sanguinolenta; aumento de la sed; pérdida del apetito; náuseas; vómitos; cansancio o debilidad inusuales; hinchazón de la cara, dedos, parte inferior de las piernas; ganancia de peso; dificultad respiratoria; aumento de la presión sanguínea).

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



- Incidencia rara: Angina (dolor en el pecho); arritmias cardíacas, incluyendo taquicardia ventricular, taquicardia, supraventricular, trigeminismo y pulso irregular (latidos cardíacos irregulares).

También se pueden producir los siguientes efectos adversos que normalmente no requieren atención médica, a menos que sean demasiado molestos o no desaparezcan durante el curso del tratamiento:

- Incidencia más frecuente: Ansiedad (temor, nerviosismo); artralgia (dolor de las articulaciones; dolor o rigidez muscular; dificultad para moverse); astenia (falta o pérdida de fuerza); dolor de espalda; diarrea; mareos; tos aumentada; mialgia (dolor articular; inflamación de las articulaciones; dolor o calambres musculares; dolor o rigidez muscular; dificultad para moverse); sudoración nocturna; dolor; rash; irritación de la garganta.
- Incidencia menos frecuente: Agitación; anorexia; dolor de espalda; trastornos del gusto; diarrea; dispepsia; hiperquinesia (aumento de los movimientos corporales); hipertonía (tono muscular excesivo; tensión muscular; rigidez muscular); hipestesia o parestesia (adormecimiento u hormigueo de las manos o pies); dolor en el sitio de inyección; insomnio; trastornos de la lacrimación (ojo seco); pérdida del apetito; malestar; nerviosismo; somnolencia; vértigo; disminución de peso.

Las reacciones adversas que requieren atención médica si ocurren después de suspender el tratamiento son las siguientes:

Anemia (cansancio o debilidad inusuales) – usualmente asintomática; neutropenia (fiebre o escalofríos; tos o ronquera; dolor del costado o de la parte inferior de la espalda; dolor o dificultad al orinar) – usualmente asintomática; trombocitopenia (sangramiento o hematomas inusuales; heces negras alquitranadas; sangre en la orina o heces; puntos rojos en la piel).

Condición de Venta: Bajo fórmula médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluación farmacológica del producto de la referencia en sus dos presentaciones.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aplazar el estudio de este caso para un mejor análisis.

3.1.3.4. EPAXAL INYECTABLE

Expediente : 13838

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**

Radicado : 2013004032
Fecha : 2012/01/17
Interesado : Biotoscana S.A

Composición: Cada Jeringa Prellenada de 0,5 mL contiene Antígeno del virus de Hepatitis A (Cepa RG-SB) 24 UI.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Inmunización activa contra el virus de la hepatitis a de adultos y niños mayores de 1 año.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Se debe posponer la administración de la vacuna en personas que sufren enfermedad febril aguda o severa. La administración es únicamente por vía intramuscular y en la región deltoidea para que se absorba con mayor eficiencia

El grupo técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Comisión Revisora conceptuar sobre la extensión del intervalo de refuerzo de vacunación a 10 años y el inserto allegado 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 aceptar la extensión del intervalo de refuerzo de vacunación a 10 años y el inserto allegado por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia.

3.1.3.5. ZALTRAP ®

Expediente : 20057131
Radicado : 2012148659
Fecha : 2012/12/12
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada mL de solución Inyectable para Infusión Intravenosa contiene 25 mg de Aflibercept.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable para Infusión 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



Indicaciones: Zaltrap® en combinación con quimioterapia a base de irinotecan-fluoropirimidina está indicado para pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) tratados previamente con un régimen de oxaliplatino.

Contraindicaciones: Zaltrap está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad severa conocida al aflibercept o cualquiera de los excipientes de Zaltrap.

Para las contraindicaciones relacionadas con el irinotecan, 5-FU y leucovorina, consultar la información actual del producto.

Precauciones y Advertencias:

Hemorragia:

Los pacientes tratados con Zaltrap tienen un mayor riesgo de hemorragia, incluyendo eventos de hemorragia severa y en ocasiones fatal.

Los pacientes deben ser monitoreados en relación con los signos y síntomas de hemorragia GI y otras hemorragias severas. No administrar Zaltrap en pacientes con hemorragia severa.

Perforación gastrointestinal

En pacientes tratados con Zaltrap se ha reportado perforación gastrointestinal (GI) incluyendo la perforación GI fatal.

Los pacientes deben ser monitoreados con respecto a los signos y síntomas de perforación GI. Discontinuar la terapia de Zaltrap en pacientes que experimenten perforación GI.

Formación de Fístulas

En pacientes tratados con Zaltrap se ha observado formación de fístulas en sitios gastrointestinales y no gastrointestinales.

Discontinuar la terapia de Zaltrap en pacientes que desarrollen fístulas.

Hipertensión

En pacientes en tratamiento con un régimen Zaltrap/Folfiri se ha observado un mayor riesgo de hipertensión grado 3-4 (incluyendo hipertensión y un caso de hipertensión esencial)

Durante el tratamiento con Zaltrap se recomienda monitorear la presión arterial cada dos semanas o según esté clínicamente indicado. En caso de hipertensión, tratar con la terapia antihipertensiva apropiada y monitorear 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



presión arterial regularmente. Suspender la terapia de Zaltrap en pacientes con hipertensión no controlada. En caso de recurrencia de hipertensión severa, suspender hasta su control y reducir la dosis de Zaltrap a 2 mg/kg en ciclos subsecuentes. Zaltrap se debe discontinuar permanentemente en caso de crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva.

Eventos Tromboembólicos Arteriales

En pacientes que han recibido Zaltrap se han observado eventos tromboembólicos arteriales (ETA) (incluyendo ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, angina de pecho, trombo intracardiaco, infarto del miocardio, embolismo arterial y colitis isquémica).

Discontinuar Zaltrap en pacientes que experimenten un ETA.

Proteinuria

En pacientes tratados con Zaltrap se ha observado proteinuria severa, síndrome nefrótico y microangiopatía trombótica (MAT).

Durante la terapia con ZALTRAP monitorear el desarrollo o empeoramiento de la proteinuria por análisis de orina con tira reactiva y/o la razón proteína - creatinina urinaria (RPCU). En pacientes con una RPCU ≥ 2 se debe recolectar la orina a lo largo de 24 horas.

Suspender la administración de Zaltrap en presencia de proteinuria ≥ 2 gramos /24 horas y reasumir cuando la proteinuria sea < 2 gramos/24 horas. En caso de recurrencia, suspender hasta obtener un valor < 2 gramos/24 horas y reducir la dosis de Zaltrap a 2 mg/kg. Discontinuar la terapia de Zaltrap en pacientes que desarrollen síndrome nefrótico o MAT.

Neutropenia y Complicaciones Neutropénicas

Con el régimen de Zaltrap/Folfiri se reportó una mayor incidencia de complicaciones neutropénicas (neutropenia febril e infección neutropénica)

Se recomienda el recuento sanguíneo completo con un conteo diferencial a nivel basal y antes del inicio de cada ciclo de Zaltrap. La administración de Zaltrap/Folfiri debe retrasarse hasta que el recuento de neutrófilos sea $\geq 1.5 \times 10^9/L$. Se debe considerar el uso terapéutico de G-CSF desde la primera presentación de neutropenia grado ≥ 3 y profilaxis secundaria en pacientes con alto riesgo de complicaciones de neutropenia.

Diarrea y Deshidratación

Con el régimen Zaltrap/Folfiri hubo una mayor incidencia de diarrea severa.

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 instituir una modificación de la dosis del régimen Folfiri y la administración de medicamentos antieméticos y rehidratación.

Reacciones de Hipersensibilidad

En el estudio fundamental en pacientes con CCRM, se reportaron reacciones severas de hipersensibilidad en los pacientes tratados con el régimen Zaltrap/Folfiri.

En caso de que se presente una reacción de hipersensibilidad (incluyendo broncoespasmo, disnea, angioedema y anafilaxia), discontinuar el tratamiento y administrar la terapia médica apropiada.

En caso de una reacción de hipersensibilidad leve a moderada (incluyendo enrojecimiento de la piel, erupción cutánea, urticaria y prurito), suspender temporalmente el tratamiento hasta que se resuelva la reacción. Tratar con corticosteroides y/o antihistamínicos según esté indicado clínicamente. En los siguientes ciclos se puede considerar el pretratamiento con corticosteroides y/o antihistamínicos.

Compromiso de la Cicatrización de Heridas

Zaltrap afecta la cicatrización de heridas en modelos animales.

El tratamiento con Zaltrap está asociado con un posible compromiso de la cicatrización de heridas (dehiscencia de heridas, filtración anastomótica).

Suspender Zaltrap por lo menos durante 4 semanas antes de la cirugía electiva. Se recomienda no iniciar Zaltrap por lo menos durante 4 semanas después de una cirugía mayor y hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado completamente. Para una cirugía menor como la colocación de un puerto de acceso venoso central, una biopsia o extracción dental, Zaltrap puede iniciarse/reasumirse una vez que la herida quirúrgica haya cicatrizado completamente. Discontinuar Zaltrap en pacientes con compromiso de la cicatrización de la herida que requiera intervención médica.

Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR)

En el estudio fundamental de Fase III en pacientes con CCR metastásico no se reportó SLPR. El SLPR se reportó en pacientes tratados con Zaltrap en monoterapia (0.5%) y en combinación con otras quimioterapias.

SLPR puede presentar alteración del estado mental, convulsiones, náuseas, vómitos, dolor de cabeza o alteraciones visuales. El diagnóstico de SLPR se confirma por resonancia magnética cerebral (RM).

Discontinuar Zaltrap en los pacientes que desarrollan SLPR.

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



Dosificación y Grupo Etario:

A) Dosis Recomendada y Esquema de Tratamiento

Cáncer colorrectal metastásico (CCRM) tratados previamente

La dosis recomendada de Zaltrap, administrado en infusión intravenosa de 1 hora, es de 4 mg/kg de peso corporal seguida de un régimen Folfiri.

El régimen Folfiri usado en el estudio fue: irinotecan 180 mg/m² infusión IV de 90 minutos y leucovorina (dl racémico) 400 mg/m² infusión IV de 2 horas a la misma hora del día 1 usando una línea Y, seguida de 5-fluorouracilo (5-FU) 400 mg/m² en bolo IV, seguido de 5-FU 2400 mg/m² en infusión IV continua de 46 horas.

Los ciclos de tratamiento se repiten cada 2 semanas.

El tratamiento con Zaltrap debe continuarse hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Modificaciones de la Dosis/Recomendaciones para el Retraso del Tratamiento

Discontinuar Zaltrap por:

- Hemorragia severa
- Perforación gastrointestinal
- Formación de fístulas
- Crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva
- Eventos tromboembólicos arteriales
- Síndrome nefrótico o microangiopatía trombótica (MAT)
- Reacciones severas de hipersensibilidad (incluyendo broncoespasmo, disnea, angioedema y anafilaxia)
- Compromiso de la cicatrización de heridas que requiera intervención médica
- Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR) (
- Suspender temporalmente Zaltrap por lo menos durante 4 semanas antes de la cirugía electiva

Retraso del Tratamiento de ZALTRAP/FOLFIRI	
Neutropenia o Trombocitopenia (ver sección Precauciones y Advertencias y Reacciones Adversas)	La administración de Zaltrap/Folfiri debe retrasarse hasta que el recuento de neutrófilos sea $\geq 1.5 \times 10^9/L$ o el recuento de plaquetas sea $\geq 75 \times 10^9/L$.
Reacción de hipersensibilidad leve a moderada (incluyendo	Suspender temporalmente el tratamiento hasta que la reacción se resuelva. Tratar con corticosteroides y/o antihistamínicos según esté

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



enrojecimiento, erupción cutánea, urticaria, y prurito) (ver sección Precauciones y Advertencias)	clínicamente indicado. Puede considerarse el pretratamiento con corticosteroides y/o antihistamínicos en ciclos subsecuentes.
Reacciones severas de hipersensibilidad (incluyendo broncoespasmo, disnea, angioedema, y anafilaxia). (ver sección Precauciones y Advertencias)	Discontinuar Zaltrap y administrar la terapia médica apropiada.
ZALTRAP Retraso del Tratamiento y Modificación de la Dosis	
Hipertensión (ver sección Precauciones y Advertencias)	Suspender temporalmente Zaltrap hasta el control de la hipertensión. En caso de recurrencia de hipertensión severa, suspender hasta el control de la hipertensión y reducir la dosis a 2 mg/kg en los ciclos subsecuentes.
Proteinuria (ver sección Precauciones y Advertencias)	Suspender Zaltrap con proteinuria ≥ 2 gramos por 24 horas y reiniciar cuando la proteinuria sea < 2 gramos por 24 horas. En caso de recurrencia, suspender hasta < 2 gramos por 24 horas y reducir la dosis a 2 mg/kg.
FOLFIRI, Modificación de la Dosis en combinación con ZALTRAP	
Estomatitis y Síndrome de Eritrodisestesia Palmo-Plantar Severo	Reducir la dosis de 5-FU en bolo e infusión 20%.
Diarrea Severa	Reducir la dosis de irinotecan 15-20%. Si la diarrea severa recurre en el siguiente ciclo, reducir también la dosis de 5-FU en bolo e infusión 20%. Si la diarrea severa persiste con la reducción de ambas dosis, discontinuar Folfiri. Tratar con medicamentos antieméticos y rehidratación según se requiera.
Neutropenia Febril o Sepsis Neutropénica	Reducir la dosis de irinotecan 15-20% en ciclos subsecuentes. En caso de recurrencia, reducir también la dosis de 5-FU en bolo e infusión 20% en ciclos subsecuentes.

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 puede considerar el uso de G-CSF.

Para información adicional sobre la toxicidad relacionada con irinotecan y 5-FU, consultar la información de prescripción respectiva actual.

B) Poblaciones especiales

Niños: No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

Ancianos: No se requiere ajustar la dosis de Zaltrap en ancianos.

Insuficiencia hepática: No se han realizado estudios formales con Zaltrap en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal: No se han realizado estudios formales con Zaltrap en pacientes con insuficiencia renal.

C) Administración

Zaltrap se debe administrar bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de productos medicinales antineoplásicos.

No administrar el concentrado sin diluir. No administrar como bolo intravenoso (IV). No es para inyección intravítrea.

Al igual que con todos los productos medicinales parenterales, la solución diluida de Zaltrap se debe inspeccionar visualmente para detectar la posible presencia de partículas y decoloración antes de su administración.

La solución diluida de Zaltrap se debe administrar usando equipos de infusión hechos de uno de los siguientes materiales:

- Cloruro de polivinilo (PVC) que contenga bis(2-etilhexil) ftalato (DEHP)
- PVC libre de DEHP que contenga trioctil-trimellitato (TOTM)
- polipropileno
- PVC cubierto de polietileno
- poliuretano

Los equipos de infusión deben contener filtros de polietersulfona de 0.2 micras. No usar filtros hechos de fluoruro de polivinilideno (PVDF) o nylon.

D) Preparación y Manejo

Recomendación para el manejo seguro:

- Zaltrap solución para infusión debe ser preparado por una profesional de la salud usando una técnica aséptica y procedimientos seguros de manejo.

Preparación de la solución para 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



- No use el vial si hay partículas presentes o decoloración.
- Se deben usar bolsas de infusión hechas de PVC que contenga DEHP o Poliolefin (PVC libre DEHP libre).
- Sólo para infusión IV debido a la hiperosmolaridad (1000 mOsmol/kg) del concentrado de Zaltrap.
- No para inyección intravítrea.
- El concentrado de Zaltrap debe diluirse. Tome la cantidad necesaria del concentrado de Zaltrap y dilúyalo hasta el volumen de administración requerido con solución de cloruro de sodio 0.9% o solución de dextrosa 5% para inyección. La concentración final de la solución de Zaltrap para infusión IV debe mantenerse en el rango de 0.6 – 8 mg/ml de aflibercept. Las soluciones diluidas de Zaltrap deben usarse inmediatamente. Si no se usan inmediatamente, las soluciones diluidas de ZALTRAP pueden almacenarse a 2 - 8°C (36 - 46°F) hasta 24 horas, o a 25°C (77°F) hasta 8 horas ya que las soluciones de Zaltrap no contienen conservadores.

Disposición de Residuos: Zaltrap es un vial para una sola aplicación. Si no se utiliza todo el producto, deseche el sobrante, ya que el producto no tiene conservadores. No vuelva a entrar en el vial después de la primera punción.

E) Incompatibilidades/ compatibilidades

Aflibercept es compatible con:

- Equipos de infusión hechos de cloruro de polivinilo (PVC) que contenga bis(2-etilhexil) ftalato (DEHP), PVC libre de DEHP que contenga triociltrimellitato (TOTM), PVC cubierto de polietileno, poliuretano, o polipropileno;
- Bolsas de infusión hechas de PVC que contenga DEHP o poliolefin;
- filtros hechos de polietersulfona

No usar filtros hechos de fluoruro de polivinilideno (PVDF) o nylon.

En la ausencia de estudios de compatibilidad, este producto medicinal no debe mezclarse con otros productos medicinales o diluyentes, excepto aquellos mencionados en lo ítem anterior - Preparación y Manejo.

Vía de administración: Intravenosa.

Interacciones: No se han conducido estudios formales sobre la interacción entre fármacos para aflibercept.

Las concentraciones medidas de aflibercept libre y ligado fueron comparables con las medidas en el estudio de agente único, lo que sugiere que estas combinaciones (incluyendo oxaliplatino, cisplatino, 5-FU, irinotecan, docetaxel,

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



pemetrexed, gemcitabina y erlotinib) no tienen impacto en la farmacocinética de aflibercept.

Con base en los estudios de combinación de Fase 1, y la comparación con datos históricos o publicados, aflibercept no tuvo impacto en la farmacocinética de irinotecan, 5-fluorouracil (5-FU), oxaliplatino, cisplatino, docetaxel, pemetrexed, gemcitabina y erlotinib.

Efectos Adversos:

Reacciones Adversas:

La seguridad de Zaltrap en combinación con Folfiri se evaluó en 1216 pacientes con cáncer colorrectal metastásico previamente tratados a los que se dio tratamiento con Zaltrap 4 mg/kg IV (N=611) o placebo (N=605) cada dos semanas (un ciclo) en un estudio aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo de fase III. Los pacientes recibieron una mediana de 9 ciclos del régimen Zaltrap/Folfiri y 8 ciclos del régimen placebo/Folfiri.

Las reacciones adversas más comunes (todos los grados, incidencia $\geq 20\%$) reportadas con una incidencia por lo menos 2% mayor para el régimen Zaltrap/Folfiri en comparación con el régimen placebo/Folfiri en orden decreciente de frecuencia fueron: leucopenia, diarrea, neutropenia, proteinuria, incremento de AST, estomatitis, fatiga, trombocitopenia, incremento en ALT, hipertensión, pérdida de peso, pérdida de apetito, epistaxis, dolor abdominal, disfonía, incremento en la creatinina sérica y cefalea (Tabla 2).

Las reacciones adversas grado 3-4 más comunes ($\geq 5\%$) reportadas con una incidencia por lo menos 2% mayor para el régimen Zaltrap/Folfiri en comparación con el régimen placebo/Folfiri en orden decreciente de frecuencia fueron: neutropenia, diarrea, hipertensión, leucopenia, estomatitis, fatiga, proteinuria y astenia (Tabla 2).

La tasa global de discontinuación del tratamiento a causa de reacciones adversas (todos los grados) fue de 26.8% versus 12.1% de los pacientes tratados con el régimen Zaltrap/Folfiri y el régimen placebo/Folfiri, respectivamente. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación permanente en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con el régimen Zaltrap/Folfiri fueron: astenia/fatiga, infecciones, diarrea, deshidratación, hipertensión, estomatitis, eventos de tromboembolismo venoso, neutropenia y proteinuria.

La dosis de Zaltrap se modificó (reducción y/u omisión) en 16.7% de los pacientes en comparación 4.8% de los pacientes tratados placebo. El retraso >7 días de los ciclos se presentó en 59.7% de los pacientes tratados con el

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 Zaltrap/Folfiri en comparación con 42.6% de los pacientes tratados con el régimen placebo/Folfiri.

La muerte por causas distintas a la progresión de la enfermedad en los 30 días posteriores a la última administración del tratamiento de estudio se reportó en 16/611 (2.6%) pacientes tratados con el régimen Zaltrap/Folfiri y 6/605 (1.0%) pacientes tratados con el régimen placebo/Folfiri. Las causas de muerte en los pacientes tratados con el régimen Zaltrap/Folfiri fueron: infección (incluyendo sepsis neutropénica) en 4 pacientes, deshidratación en 2 pacientes, hipovolemia en 1 paciente, encefalopatía metabólica en 1 paciente, eventos respiratorios (insuficiencia respiratoria aguda, aspiración, neumonía, y embolia pulmonar) en 3 pacientes, trastornos GI (úlceras duodenales hemorrágicas, inflamación GI, y obstrucción del intestino grueso) en 3 pacientes y muerte por causa desconocida en 2 pacientes.

La Tabla 2 presenta las reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio (todos los grados) reportadas con una mayor incidencia ($\geq 2\%$) en los pacientes tratados con el régimen Zaltrap/Folfiri en comparación con los pacientes tratados con el régimen de placebo/Folfiri en el estudio de CCRM.

Tabla 2 - Reacciones adversas y anormalidades de laboratorio (todos los grados) reportados con una mayor incidencia ($\geq 2\%$) en los pacientes tratados con el régimen Zaltrap/Folfiri en comparación con los pacientes tratados con el régimen placebo/Folfiri en el estudio de CCRM.

Principales Sistemas Órganos Término Preferente (%)	Placebo/ FOLFIRI (N=605)		ZALTRAP/ FOLFIRI (N=611)	
	Todos los grados	Grados 3-4	Todos los grados	Grados 3-4
Infecciones e infestaciones				
Infección del Tracto Urinario	6.1%	0.8%	9.2%	0.8%
Nasofaringitis	2.5%	0	4.6%	0
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático				
Leucopenia*	72.4%	12.2%	78.3%	15.6%
Neutropenia*	56.3%	29.5%	67.8%	36.7%

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

		Placebo/ FOLFIRI (N=605)		ZALTRAP/ FOLFIRI (N=611)	
Principales Sistemas Órganos	Término Preferente (%)	Todos los grados	Grados 3-4	Todos los grados	Grados 3-4
Trombocitopenia*		33.8%	1.7%	47.4%	3.3%
Neutropenia Febril		1.7%	1.7%	4.3%	4.3%
Trastornos del metabolismo y la nutrición					
Disminución del apetito		23.8%	1.8%	31.9%	3.4%
Deshidratación		3.0%	1.3%	9.0%	4.3%
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea		8.8%	0.3%	22.3%	1.6%
Trastornos Vasculares					
Hipertensión		10.7%	1.5%	41.2%	19.1%
Trastornos Respiratorios, torácicos y del mediastino					
Epistaxis		7.4%	0	27.7%	0.2%
Disfonía		3.3%	0	25.4%	0.5%
Disnea		8.6%	0.8%	11.8%	0.8%
Dolor orofaríngeo		3.1%	0	7.5%	0.2%
Rinorrea		1.8%	0	6.2%	0
Trastornos Gastrointestinales					
Diarrea		56.5%	7.8%	69.2%	19.3%
Estomatitis		32.9%	4.6%	50.1%	12.8%
Dolor Abdominal		23.6%	2.3%	26.8%	4.4%
Dolor Abdominal Superior		7.9%	1.0%	10.8%	1.1%
Hemorroides		2.1%	0	5.7%	0
Hemorragia Rectal		2.5%	0.5%	5.2%	0.7%
Proctalga		1.8%	0.3%	5.2%	0.3%
Estomatitis aftosa		2.3%	0	4.9%	0.7%
Dolor de dientes		0.8%	0	3.1%	0

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

Principales Sistemas Órganos Término Preferente (%)	Placebo/ FOLFIRI (N=605)		ZALTRAP/ FOLFIRI (N=611)	
	Todos los grados	Grados 3-4	Todos los grados	Grados 3-4
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Síndrome de Eritrodisestesia				
Palmo-Plantar	4.3%	0.5%	11.0%	2.8%
Hiperpigmentación de la piel	2.8%	0	8.2%	0
Trastornos renales y urinarios				
Proteinuria**	40.7%	1.2%	62.2%	7.9%
Incremento en la creatinina sérica*	18.1%	0.5%	22.6%	0
Trastornos Generales y condiciones en el sitio de administración				
Fatiga	39.0%	7.8%	47.8%	12.6%
Astenia	13.2%	3.0%	18.3%	5.1%
Investigaciones				
Incremento en AST*	50.2%	1.7%	57.5%	3.1%
Incremento en ALT*	37.1%	2.2%	47.3%	2.7%
Pérdida de Peso	14.4%	0.8%	31.9%	2.6%

Nota: Las Reacciones Adversas se reportaron usando la versión MEdDRA13.1 y se graduaron con el NCI CTC versión 3.0

* Con base en valores de laboratorio (porcentajes obtenidos con los pacientes con evaluaciones de laboratorio)

** Recopilación de datos clínicos y de laboratorio

En el estudio fundamental en CCRM, los eventos adversos y las anomalías de laboratorio que se presentaron en $\geq 20\%$ de los pacientes y que fueron comparables entre los grupos (sin una incidencia $\geq 2\%$ en el régimen

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



Zaltrap/Folfiri) fueron: anemia, náusea, vómito, estreñimiento, alopecia, incremento en la fosfatasa alcalina e hiperbilirrubinemia.

Hemorragia

Los pacientes tratados con Zaltrap tuvieron un mayor riesgo de hemorragia, incluyendo eventos de hemorragia severa y en ocasiones fatal. En el estudio fundamental en pacientes con CCRM se reportaron episodios de sangrado/hemorragia (todos los grados) en 37.8% de los pacientes tratados con el régimen Zaltrap/Forfiri en comparación con 19.0% de los pacientes tratados con el régimen placebo/Forfiri. La forma más común de hemorragia reportada fue epistaxis menor (grado 1-2) en 27.7% de los pacientes tratados con el régimen Zaltrap/Forfiri. La hemorragia grado 3-4, incluyendo hemorragia gastrointestinal, hematuria, y hemorragia posterior al procedimiento se reportó en 2.9% de los pacientes en tratamiento con el régimen Zaltrap/Forfiri en comparación con 1.7% de los pacientes en tratamiento con el régimen placebo/Forfiri. En otros estudios, se observó hemorragia intracraneal severa y hemorragia pulmonar/hemoptisis incluyendo eventos fatales en pacientes en tratamiento con Zaltrap

Perforación gastrointestinal

En pacientes tratados con Zaltrap se ha reportado perforación gastrointestinal (GI) incluyendo perforación GI fatal. En el estudio fundamental en pacientes con CCRM se reportó perforación GI (todos los grados) en 3 de 611 pacientes (0.5%) tratados con el régimen Zaltrap/Forfiri y 3 de 605 pacientes (0.5%) tratados con el régimen placebo/FOLFIRI. Se observaron eventos de perforación GI grado 3-4 en 3 pacientes (0.5%) tratados con el régimen Zaltrap/Forfiri y en 2 pacientes (0.3%) tratados con el régimen placebo/Forfiri. En los 3 estudios clínicos controlados con placebo de Fase 3 (poblaciones con cáncer colorrectal, pancreático y pulmonar), la incidencia of perforación GI (todos los grados) fue de 0.8% en los pacientes tratados con Zaltrap y 0.3% en los pacientes tratados con placebo. Se observaron eventos de perforación GI grado 3-4 en 0.8% de los pacientes tratados con Zaltrap y 0.2% de los pacientes tratados con placebo.

Formación de Fístulas

En pacientes tratados con Zaltrap se ha observado formación de fístulas en sitios gastrointestinales y no gastrointestinales. En el estudio fundamental en pacientes con CCRM se reportaron fistulas (anales, enterovesicales, enterocutáneas, colovaginales, intestinales) en 9 de 611 pacientes (1.5%) tratados con el régimen Zaltrap/Forfiri y 3 de 605 pacientes (0.5%) tratados con el régimen placebo/Forfiri. Se observó formación de fístulas GI grado 3 en 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



pacientes tratados con Zaltrap (0.3%) y en 1 paciente tratado con placebo (0.2%).

Hipertensión

En pacientes tratados con el régimen Zaltrap/Forliri se ha observado un incremento en el riesgo de hipertensión grado 3-4 (incluyendo hipertensión y un caso de of hipertensión esencial). En el estudio fundamental en pacientes con CCRM, se reportó hipertensión grado 3 (que requiere ajustar la terapia antihipertensiva existente o tratamiento con más de un fármaco) en 1.5% de los pacientes tratados con el régimen placebo/Forliri y 19.1% de los pacientes tratados con el régimen Zaltrap/Forliri. Se reportó hipertensión (crisis hipertensiva) grado 4 en 1 paciente (0.2%) tratado con el régimen Zaltrap/Forliri. En 54% de los pacientes tratados con el régimen Zaltrap/Forliri que desarrollaron hipertensión grado 3-4, los síntomas iniciaron durante los primeros dos ciclos de tratamiento.

Eventos tromboembólicos arteriales

En el estudio fundamental en pacientes con CCRM se reportaron ETA (incluyendo ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, angina de pecho, trombo intracardiaco, infarto del miocardio, embolismo arterial, y colitis isquémica) en 2.6% de los pacientes tratados con el régimen Zaltrap/Forliri y 1.5% de los pacientes tratados con el régimen placebo/Forliri. Los eventos grado 3-4 se presentaron en 11 pacientes (1.8%) tratados con el régimen Zaltrap/Forliri y 3 pacientes (0.5%) tratados con el régimen placebo/Forliri.

Proteinuria

En el estudio fundamental en pacientes con CCRM se reportó proteinuria (compilada a partir de los datos clínicos y de laboratorio) en 62.2% de los pacientes tratados con el régimen Zaltrap/Forliri en comparación con 40.7% de los pacientes tratados con el régimen placebo/FORLFIRI. La proteinuria grado 3-4 se presentó en 7.9% de los pacientes tratados con el régimen Zaltrap/Folfiri en comparación con 1.2% de los pacientes tratados con el régimen placebo/Forliri. El Síndrome nefrótico se presentó en 2 pacientes (0.5%) tratados con el régimen Zaltrap/Folfiri en comparación con ninguno de los pacientes tratados con el régimen placebo/FORLFIRI. Un paciente tratado con el régimen Zaltrap/Folfiri que se presentó con proteinuria e hipertensión fue diagnosticado con microangiopatía trombótica (MAT).

Neutropenia y Complicaciones neutropénicas

En el estudio fundamental en pacientes con CCRM se observó neutropenia grado 3-4 en 36.7% de los pacientes tratados con el régimen Zaltrap/Forliri en

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



comparación con 29.5% de los pacientes tratados con el régimen placebo/Forfiri. La complicación neutropénica grado 3-4 más común fue la neutropenia febril con una incidencia de 4.3% en los pacientes tratados con el régimen Zaltrap/Forfiri en comparación con 1.7% en los pacientes tratados con el régimen placebo/Forfiri. La infección neutropénica/sepsis grado 3-4 se presentó en 1.5% de los pacientes tratados con el régimen Zaltrap/Forfiri y 1.2% de los pacientes tratados con el régimen placebo/Forfiri.

Diarrea y Deshidratación

En el estudio fundamental en pacientes con CCRM se reportó diarrea grado 3-4 en 19.3% de los pacientes tratados con el régimen Zaltrap/Forfiri en comparación con 7.8% de los pacientes tratados con el régimen placebo/Forfiri. Se reportó deshidratación grado 3-4 en 4.3% de los pacientes tratados con el régimen Zaltrap/Forfiri en comparación con 1.3% de los pacientes tratados con el régimen placebo/Forfiri.

Reacciones de hipersensibilidad

En el estudio fundamental en pacientes con CCRM se reportaron reacciones severas de hipersensibilidad en 0.3% de los pacientes tratados con el régimen Zaltrap/Forfiri y 0.5% de los pacientes tratados con el régimen placebo/Forfiri.

Compromiso de la Cicatrización de Heridas

El tratamiento con Zaltrap está asociado con un posible compromiso de la cicatrización de heridas (dehiscencia de heridas, filtración anastomótica). En el estudio fundamental en CCRM se reportó compromiso de la cicatrización de heridas en 3 pacientes (0.5%) tratados con el régimen Zaltrap/Forfiri y 5 pacientes (0.8%) tratados con el régimen placebo/Forfiri. Se reportó compromiso de la cicatrización de heridas grado 3 en 2 pacientes (0.3%) tratados con el régimen Zaltrap/Forfiri y en ninguno de los pacientes tratados con el régimen placebo/Forfiri.

Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR)

En el estudio fundamental de Fase III en pacientes con CCR metastásico no se reportó SLPR. El SLPR se reportó en pacientes tratados con Zaltrap en monoterapia (0.5%) y en combinación con otras quimioterapias.

Infecciones

Las infecciones se presentaron con mayor frecuencia en pacientes en tratamiento con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI (46.2%, todos los grados; 12.3%, grado 3-4) en comparación con los pacientes en tratamiento con el

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 placebo/FORLFIRI (32.7%, todos los grados; 6.9%, grado 3-4), incluyendo infección del tracto urinario, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, neumonía, infección en el sitio del catéter e infección dental.

Eventos de tromboembolismo venoso (TEV)

Los términos de eventos adversos agrupados dentro de los eventos de tromboembolismo venoso (TEV) incluyen trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. En el estudio fundamental en pacientes con CCRM, el TEV en todos los grados se presentó en 9.3% de los pacientes tratados con el régimen Zaltrap/Folfiri y 7.3% de los pacientes tratados con el régimen placebo/Forfiri. El TEV grado 3-4 se presentó en 7.9% de los pacientes tratados con el régimen Zaltrap/Folfiri y en 6.3% de los pacientes tratados con el régimen placebo/Forfiri. La embolia pulmonar se presentó en 4.6% de los pacientes tratados con el régimen Zaltrap/Folfiri y 3.5% de los pacientes tratados con el régimen placebo/Forfiri.

Poblaciones especiales

Ancianos

De los 611 pacientes tratados con el régimen Zaltrap/Folfiri en el estudio fundamental en pacientes con CCR metastásico, 172 (28.2%) tuvieron ≥ 65 y < 75 años de edad y 33 (5.4%) ≥ 75 años de edad. Los pacientes ancianos (≥ 65 años de edad) pueden ser más propensos a experimentar reacciones adversas. La incidencia de diarrea, mareo, astenia, pérdida de peso y deshidratación fue $\geq 5\%$ más alta en pacientes ancianos en comparación con pacientes más jóvenes. Los pacientes ancianos deben ser monitoreados cuidadosamente en relación con el desarrollo de diarrea y posible deshidratación.

Insuficiencia renal

En pacientes en tratamiento con Zaltrap, las reacciones adversas en pacientes con insuficiencia renal leve a nivel basal en los estudios de Fase 3 combinados (N=352) fueron comparables con las de los pacientes sin insuficiencia renal (N=642). Un limitado número de pacientes con insuficiencia renal moderada/severa a nivel basal (N=49) fueron tratados con Zaltrap. En estos pacientes, los eventos no renales fueron en general comparables a los pacientes sin insuficiencia renal, excepto por una incidencia $>10\%$ mayor en la deshidratación (todos los grados).

Immunogenicidad

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 igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad con Zaltrap.

En todos los estudios clínicos oncológicos se observó una incidencia similar en la respuesta de bajo título de anticuerpo antifármaco (AAF) (a partir del valor basal) en el ensayo de AAF en los pacientes tratados con placebo y Zaltrap (3.3% y 3.8%, respectivamente). No se detectaron respuestas de alto título de anticuerpo en ningún paciente. Diecisiete pacientes tratados con Zaltrap (1.6 %) y dos pacientes tratados con placebo (0.2%) también fueron positivos en el ensayo de anticuerpos neutralizantes. En el estudio fundamental en pacientes con CCRM, en el ensayo AAF hubo mayor incidencia de respuestas positivas en los pacientes tratados con el régimen placebo/FORLFIRI [18/526 (3.4%)] en comparación con el régimen Zaltrap/Folfiri [8/521 (1.5%)]. Los resultados positivos en el ensayo de anticuerpos neutralizantes en el estudio fundamental en pacientes con CCRM también fueron más altos en los pacientes tratados con el régimen placebo/Folfiri [2/526 (0.38%)] en comparación con el régimen Zaltrap/Folfiri [1/521 (0.19%)]. No se observó ningún impacto sobre el perfil farmacocinético de aflibercept en pacientes positivos en los ensayos de inmunogenicidad.

Dada la similitud de los resultados en el ensayo de AAF en pacientes tratados con placebo o Zaltrap, es muy probable que se sobreestime la incidencia real de inmunogenicidad con Zaltrap con base en estos ensayos.

Los datos de inmunogenicidad son altamente dependientes de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia observada de positividad en un ensayo de anticuerpos puede estar influenciada por diversos factores, incluyendo el manejo de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones la comparación de la incidencia de anticuerpos contra Zaltrap con la incidencia de anticuerpos con otros productos puede ser engañosa.

Condición de Venta: Con Fórmula Médica.

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

- Evaluación farmacológica y aprobación de la nueva entidad química.
- Clasificación como nueva entidad química y protección de los datos de prueba según decreto 2085 de 2002.

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 aplazar el estudio de este caso para un mejor análisis.

3.1.3.6. MAGNION 50 Y 200 UI

Expediente : 20057354
Radicado : 2012149879
Fecha : 2012/12/13
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición:

Cada frasco ampolla con liofilizado para solución inyectable contiene: Toxina clostridium botulinum Tipo A (cepa CBFC26) 50,0 unidades; Albúmina sérica humana 0,25 mg y cloruro de sodio 0,45 mg.

Cada frasco ampolla con liofilizado para solución inyectable contiene: Toxina clostridium botulinum Tipo A (cepa CBFC26) 200,0 unidades; Albúmina sérica humana 1.0 mg y cloruro de sodio 0,9 mg.

Forma farmacéutica: Frasco ampolla de vidrio tipo I, incoloro, transparente, sello de aluminio y tapa slip-off de polipropileno.

Indicaciones: Tratamiento de la hiperactividad muscular en las siguientes patologías, por su acción como agente inhibidor de la liberación de acetilcolina presináptica, Oftalmología: blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía, estrabismo y distonía focal. Neurología: coadyuvante o alternativo en parálisis cerebral, tremor esencial que no ha respondido a otros tratamientos orales, espasticidad, distonías, mioclonías que cursen con fenómenos distónicos, espasmo hemifacial, cefalea tensional, torticollis espasmódica. Urología: hiperactividad del músculo destructor de la vejiga. Otorrinolaringología: temblor palatal esencial, disfonía espasmódica. Dermatología: hiperhidrosis focal axilar y palmar. Tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales. Traumatología/ Ortopedia: coadyuvante en padecimientos espásticos, dolor de cuello y espina dorsal asociado a contracturas patológicas que no han respondido a ninguna otra medida terapéutica. Bruxismo Temporomaxilar Proctología: fisura anal. Gastroenterología: acalasia en casos de que no pueda hacerse dilatación neumática o cirugía.

Contraindicaciones: Magnion no debe administrarse cuando:

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



- 1.- Pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier ingrediente en la formulación de MAGNION.
- 2.- Pacientes con trastornos neuromusculares de la unión neuromuscular (por ejemplo, miastenia gravis, Lambert-Eaton, Síndrome de Down o esclerosis lateral amiotrófica). Las enfermedades pueden ser exacerbadas por la actividad relajante muscular del fármaco.
- 3.- Tratamiento de la distonía cervical en los pacientes con desórdenes respiratorios severos.
- 4.- Mujeres embarazadas, en edad fértil, o madres en período de lactancia.
- 5.- Presencia de infección en el sitio propuesto de la inyección.

Precauciones: Embarazo:

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de la toxina botulínica tipo A en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción en animales han mostrado que existe toxicidad. Se desconoce el riesgo potencial en humanos, por lo tanto, no se recomienda el uso de la toxina botulínica tipo A durante el embarazo.

- **Lactancia:**

Se desconoce 'si la toxina botulínica tipo A se excreta por la leche materna, por lo que no se recomienda su uso durante la lactancia.

- **Pediatría:**

No se ha demostrado la seguridad y eficacia de este producto en el tratamiento de blefaroespasma en menores de 18 años de edad, por lo que no se recomienda su uso en la población adolescente y pediátrica.

- **Geriatría:**

No se han realizado estudios adecuados a dosis geriátricas. La dosis elegida debería ser la misma, sin embargo, se recomienda la menor dosis efectiva. Este producto debe ser administrado por un profesional médico con la debida calificación y experiencia para su uso, siguiendo las dosis y frecuencia de administración recomendadas.

- Este producto puede producir posibles efectos de debilidad muscular remota al sitio de la inyección. Los síntomas pueden incluir debilidad muscular, disfagia, neumonía por aspiración, trastornos del habla y depresión respiratoria. Estas reacciones pueden ser potencialmente fatales.
- Los pacientes que presenten dificultad para tragar, trastornos del habla o problemas respiratorios, deben acudir de inmediato a un centro asistencial y consultar con un médico.
- Aquellos pacientes con historia de trastornos neurológicos subyacentes, disfagia y/o aspiración, deben ser tratados con extrema precaución. Este tipo de pacientes debe ser tratado sólo si los beneficios superan los riesgos.

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 han notificado raramente reacciones de hipersensibilidad graves y/o inmediatas que incluyen anafilaxia, enfermedad del suero, urticaria, edema de tejidos blandos, y disnea.

Algunas de estas reacciones se han descrito tras el uso de la toxina botulínica tipo A sola o junto con otros productos asociados a otras reacciones similares. Si se producen tales reacciones tras la inyección de la toxina botulínica tipo A se debe interrumpir e instituir inmediatamente un tratamiento médico apropiado, como epinefrina.

- Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden experimentar debilidad muscular exagerada. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes entre los que se incluyen dificultades para la deglución presentan un riesgo mayor de sufrir estas reacciones adversas. El medicamento que contiene toxina botulínica se debe utilizar bajo la supervisión de un especialista en estos pacientes y sólo se debe utilizar si se considera que el beneficio del tratamiento supera el riesgo. En los pacientes con antecedentes de disfagia y aspiración se deberán extremar las precauciones para dicho tratamiento.
- Las fluctuaciones del efecto clínico durante el uso repetido de la toxina botulínica tipo A (al igual que con todas las toxinas botulínicas) pueden ser debidas a los distintos procedimientos de reconstitución del frasco ampolla, intervalos de inyección, músculos inyectados y ligeras variaciones en los valores de potencia debidos al método biológico empleado.
- La formación de anticuerpos neutralizantes a la toxina botulínica tipo A puede reducir la eficacia del tratamiento, inactivando la actividad biológica de la toxina. Los resultados de algunos estudios sugieren que las inyecciones de toxina botulínica tipo A a intervalos más frecuentes o a dosis más altas pueden provocar una mayor incidencia en la formación de anticuerpos.
- Se deberá tener precaución al administrar la toxina botulínica tipo A cuando exista inflamación en el sitio de inyección propuesto o cuando exista excesiva debilidad o atrofia en el músculo diana. También se deberá tener precaución cuando se administre la toxina botulínica tipo A a pacientes con enfermedades neuropáticas motoras periféricas (p.ej., esclerosis lateral amiotrófica o neuropatía motora).
- La toxina botulínica tipo A sólo se debería utilizar con extrema precaución y bajo estricta supervisión en pacientes con evidencia subclínica o clínica de trastornos de la transmisión neuromuscular, por ejemplo, miastenia gravis o síndrome de Eaton Lambert; estos pacientes pueden tener una sensibilidad aumentada a agentes como la toxina botulínica tipo A, lo que puede dar lugar a una debilidad muscular excesiva. Los pacientes con trastornos neuromusculares pueden presentar un riesgo aumentado de efectos

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



sistémicos clínicamente significativos entre los que se incluyen disfagia e insuficiencia respiratoria graves a las dosis terapéuticas típicas de toxina botulínica tipo A.

- Blefaroespasma

El parpadeo reducido debido a la inyección de toxina botulínica en el músculo orbicular puede conducir a una lesión corneal. Se debe comprobar cuidadosamente la sensibilidad de la córnea en aquellos ojos que hayan sido operados previamente, para no inyectar en la región del párpado inferior y evitar el ectropión.

Se debe también tratar adecuadamente cualquier defecto epitelial; esto puede requerir el uso de gotas protectoras, pomadas, lentes de contacto blandas terapéuticas o cerrar el ojo mediante parches u otros medios.

En los tejidos blandos del párpado se produce equimosis fácilmente; esto se puede reducir/minimizar aplicando presión en el sitio de inyección inmediatamente después de ésta.

Debido a la actividad anticolinérgica de la toxina botulínica, se deberá tener precaución cuando se trate a pacientes con riesgo de glaucoma de ángulo cerrado.

- Este producto contiene albúmina sérica humana. Cuando se administran medicamentos preparados a partir de suero o plasma humanos no se puede descartar completamente la posibilidad de enfermedades infecciosas causadas por la transmisión de agentes infecciosos. Para reducir el riesgo de transmisión de los mismos, se aplican controles estrictos en la selección de los donantes de sangre y sus donaciones tomando las precauciones adecuadas y se incluyen procedimientos de inactivación de virus en los procesos de producción.

Como con cualquier otra inyección, puede producirse una lesión asociada al procedimiento de inoculación. Una inyección puede dar lugar a una infección, dolor, inflamación, parestesia, hipoestesia, hinchazón, edema, eritema y/o hemorragia/ hematoma localizados. El dolor asociado al pinchazo con la aguja y/ ansiedad puede dar

lugar a respuestas vasovagales, p. ej., síncope, hipotensión, etc. Se debe tener cuidado al realizar inyecciones cerca de estructuras anatómicas vulnerables.

- Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinarias

No se puede predecir a priori los efectos de la toxina botulínica sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinaria. Sus efectos sólo se pueden evaluar después del tratamiento.

Advertencias: No Informa.

Dosificación y Grupo Etario: Blefarospasmo/Espasmo Hemifacial

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 tratamiento del blefarospasmo la dosis total nunca debe exceder las 100 Unidades cada 12 semanas.

Distonia Cervical

En estudios más recientes, las dosis oscilan entre 95 y 360 Unidades (con una media aproximada de 240 Unidades).

Parálisis Cerebral Infantil

La dosis total no debe exceder 200 Unidades.

Espasticidad Focal De Miembro Superior Secundaria A Un Ictus

En ensayos clínicos controlados y en abiertos no controlados, se administraron en cada sesión de tratamiento, dosis de entre 200y 240 Unidades distribuidas entre los músculos seleccionados.

Hiperhidrosis Primaria De La Axila

No se han realizado estudios con dosis distintas a las 50 Unidades por axila por lo que no se pueden recomendar.

Vía de administración: Intramuscular e Intradérmica.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacción. No se han descrito interacciones clínicamente significativas.

En teoría, el efecto de la toxina botulínica se puede ver potenciado por los antibióticos aminoglucósidos o espectinomicina o por otros medicamentos que interfieren en la transmisión neuromuscular, como los relajantes musculares del tipo de la tubocurana.

El uso de medicamentos anticolinérgicos después de la administración de toxina botulínica tipo A puede potenciar los efectos anticolinérgicos sistémicos.

Efectos adversos: En general, las reacciones adversas se producen en los días siguientes a la inyección y son transitorias.

En casos aislados las reacciones adversas pueden tener una duración de varios meses o más.

La debilidad local es la acción farmacológicamente esperada de la toxina botulínica en el tejido muscular.

Al igual que con la administración de cualquier inyección, puede aparecer dolor localizado, sensibilidad y/o contusión-equimosis en el lugar de la aplicación de la misma. Se han notificado también casos de fiebre y síndrome gripal tras inyecciones de toxina botulínica.

En base a la experiencia en los estudios clínicos, la frecuencia de aparición de reacciones adversas en los pacientes con blefarospasmo es la siguiente:

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 frecuencia se define de la siguiente forma: Muy frecuentes ($> 1/10$); Frecuentes ($> 1/100$, $< 1/10$); Poco frecuentes ($> 1/1000$, $< 1/100$); Raras ($> 1/10000$, $< 1/1000$); Muy raras ($< 1/10000$).

Trastornos del sistema nervioso:

Poco frecuentes: Cansancio, paresia facial y parálisis facial.

Trastornos oculares:

Muy frecuentes: Ptosis del párpado

Frecuentes: Queratitis punctata, lagofthalmos, ojo seco, fotofobia y aumento del lagrimeo.

Poco frecuentes: Queratitis ectropión, diplopía, entropión, trastorno visual y visión borrosa.

Muy raras: Úlcera corneal.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:

Poco frecuentes: Erupción cutánea, dermatitis.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: Irritación y edema facial.

Poco frecuentes: Fatiga-cansancio.

Se han comunicado raramente efectos adversos relacionados con la diseminación de la toxina a puntos distantes del lugar de administración. Los posibles efectos adversos incluyen debilidad muscular excesiva, dificultad para tragar, neumonía por aspiración, trastornos del habla y problemas para respirar, con desenlace mortal en algunos casos.

Condición de Venta: Bajo Fórmula Facultativa.

Código ATC: M03AX01.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora 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 aceptar el producto:

Composición:

Cada frasco ampolla con polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable contiene: Toxina *Clostridium botulinum* Tipo A (cepa CBFC26) 50,0 unidades.

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



Cada frasco ampolla con polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable contiene: Toxina *Clostridium botulinum* Tipo A (cepa CBFC26) 200,0 unidades.

Indicaciones: Tratamiento de la hiperactividad muscular en las siguientes patologías, por su acción como agente inhibidor de la liberación de acetilcolina presináptica, Oftalmología: blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía, estrabismo y distonía focal. Neurología: coadyuvante o alternativo en parálisis cerebral, tremor esencial que no ha respondido a otros tratamientos orales, espasticidad, distonías, mioclonías que cursen con fenómenos distónicos, espasmo hemifacial, cefalea tensional, torticollis espasmódica. Urología: hiperactividad del músculo destrusor de la vejiga. Otorrinolaringología: temblor palatal esencial, disfonía espasmódica. Dermatología: hiperhidrosis focal axilar y palmar. Tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales. Traumatología/Ortopedia: coadyuvante en padecimientos espásticos, dolor de cuello y espina dorsal asociado a contracturas patológicas que no han respondido a ninguna otra medida terapéutica. Bruxismo Temporo-Maxilar Proctología: fisura anal. Gastroenterología: acalasia en casos de que no pueda hacerse dilatación neumática o cirugía.

Contraindicaciones: Magnion no debe administrarse cuando:

- 1.- Pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier ingrediente en la formulación de MAGNION.
- 2.- Pacientes con trastornos neuromusculares de la unión neuromuscular (por ejemplo, miastenia gravis, Lambert-Eaton, Síndrome de Down o esclerosis lateral amiotrófica). Las enfermedades pueden ser exacerbadas por la actividad relajante muscular del fármaco.
- 3.- Tratamiento de la distonía cervical en los pacientes con desórdenes respiratorios severos.
- 4.- Mujeres embarazadas, en edad fértil, o madres en período de lactancia.
- 5.- Presencia de infección en el sitio propuesto de la inyección.

Precauciones:

- Embarazo:

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de la toxina botulínica tipo A en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción en animales han mostrado que existe toxicidad. Se desconoce el riesgo

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



potencial en humanos, por lo tanto, no se recomienda el uso de la toxina botulínica tipo A durante el embarazo.

- **Lactancia:**

Se desconoce si la toxina botulínica tipo A se excreta por la leche materna, por lo que no se recomienda su uso durante la lactancia.

- **Pediatría:**

No se ha demostrado la seguridad y eficacia de este producto en el tratamiento de blefaroespasma en menores de 18 años de edad, por lo que no se recomienda su uso en la población adolescente y pediátrica.

- **Geriatría:**

No se han realizado estudios adecuados a dosis geriátricas. La dosis elegida debería ser la misma, sin embargo, se recomienda la menor dosis efectiva. Este producto debe ser administrado por un profesional médico con la debida calificación y experiencia para su uso, siguiendo las dosis y frecuencia de administración recomendadas.

- Este producto puede producir posibles efectos de debilidad muscular remota al sitio de la inyección. Los síntomas pueden incluir debilidad muscular, disfagia, neumonía por aspiración, trastornos del habla y depresión respiratoria. Estas reacciones pueden ser potencialmente fatales.
- Los pacientes que presenten dificultad para tragar, trastornos del habla o problemas respiratorios, deben acudir de inmediato a un centro asistencial y consultar con un médico.
- Aquellos pacientes con historia de trastornos neurológicos subyacentes, disfagia y/o aspiración, deben ser tratados con extrema precaución. Este tipo de pacientes debe ser tratado sólo si los beneficios superan los riesgos.
- Se han notificado raramente reacciones de hipersensibilidad graves y/o inmediatas que incluyen anafilaxia, enfermedad del suero, urticaria, edema de tejidos blandos, y disnea.

Algunas de estas reacciones se han descrito tras el uso de la toxina botulínica tipo A sola o junto con otros productos asociados a otras reacciones similares. Si se producen tales reacciones tras la inyección de la toxina botulínica tipo A se debe interrumpir e instituir inmediatamente un tratamiento médico apropiado, como epinefrina.

- Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden experimentar debilidad muscular exagerada. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes entre los que se incluyen dificultades para la deglución presentan un riesgo mayor de sufrir estas reacciones adversas. El medicamento que contiene toxina botulínica se debe utilizar bajo la supervisión de un especialista en estos pacientes y sólo

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 utilizar si se considera que el beneficio del tratamiento supera el riesgo. En los pacientes con antecedentes de disfagia y aspiración se deberán extremar las precauciones para dicho tratamiento.

- Las fluctuaciones del efecto clínico durante el uso repetido de la toxina botulínica tipo A (al igual que con todas las toxinas botulínicas) pueden ser debidas a los distintos procedimientos de reconstitución del frasco ampolla, intervalos de inyección, músculos inyectados y ligeras variaciones en los valores de potencia debidos al método biológico empleado.
- La formación de anticuerpos neutralizantes a la toxina botulínica tipo A puede reducir la eficacia del tratamiento, inactivando la actividad biológica de la toxina. Los resultados de algunos estudios sugieren que las inyecciones de toxina botulínica tipo A a intervalos más frecuentes o a dosis más altas pueden provocar una mayor incidencia en la formación de anticuerpos.
- Se deberá tener precaución al administrar la toxina botulínica tipo A cuando exista inflamación en el sitio de inyección propuesto o cuando exista excesiva debilidad o atrofia en el músculo diana. También se deberá tener precaución cuando se administre la toxina botulínica tipo A a pacientes con enfermedades neurológicas motoras periféricas (p.ej., esclerosis lateral amiotrófica o neuropatía motora).
- La toxina botulínica tipo A sólo se debería utilizar con extrema precaución y bajo estricta supervisión en pacientes con evidencia subclínica o clínica de trastornos de la transmisión neuromuscular, por ejemplo, miastenia gravis o síndrome de Eaton Lambert; estos pacientes pueden tener una sensibilidad aumentada a agentes como la toxina botulínica tipo A, lo que puede dar lugar a una debilidad muscular excesiva. Los pacientes con trastornos neuromusculares pueden presentar un riesgo aumentado de efectos sistémicos clínicamente significativos entre los que se incluyen disfagia e insuficiencia respiratoria graves a las dosis terapéuticas típicas de toxina botulínica tipo A.
- Blefaroespasma

El parpadeo reducido debido a la inyección de toxina botulínica en el músculo orbicular puede conducir a una lesión corneal. Se debe comprobar cuidadosamente la sensibilidad de la córnea en aquellos ojos que hayan sido operados previamente, para no inyectar en la región del párpado inferior y evitar el ectropión.

Se debe también tratar adecuadamente cualquier defecto epitelial; esto puede requerir el uso de gotas protectoras, pomadas, lentes de contacto blandas terapéuticas o cerrar el ojo mediante parches u otros medios.

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 tejidos blandos del párpado se produce equimosis fácilmente; esto se puede reducir/minimizar aplicando presión en el sitio de inyección inmediatamente después de ésta.

Debido a la actividad anticolinérgica de la toxina botulínica, se deberá tener precaución cuando se trate a pacientes con riesgo de glaucoma de ángulo cerrado.

- Este producto contiene albúmina sérica humana. Cuando se administran medicamentos preparados a partir de suero o plasma humanos no se puede descartar completamente la posibilidad de enfermedades infecciosas causadas por la transmisión de agentes infecciosos. Para reducir el riesgo de transmisión de los mismos, se aplican controles estrictos en la selección de los donantes de sangre y sus donaciones tomando las precauciones adecuadas y se incluyen procedimientos de inactivación de virus en los procesos de producción.

Como con cualquier otra inyección, puede producirse una lesión asociada al procedimiento de inoculación. Una inyección puede dar lugar a una infección, dolor, inflamación, parestesia, hipoestesia, hinchazón, edema, eritema y/o hemorragia/ hematoma localizados. El dolor asociado al pinchazo con la aguja y/ ansiedad puede dar lugar a respuestas vasovagales, p. ej., síncope, hipotensión, etc. Se debe tener cuidado al realizar inyecciones cerca de estructuras anatómicas vulnerables.

- Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinarias
- No se puede predecir a priori los efectos de la toxina botulínica sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinaria. Sus efectos sólo se pueden evaluar después del tratamiento.

Dosificación y Grupo Etario:

Blefarospasmo/Espasmo Hemifacial

En el tratamiento del blefarospasmo la dosis total nunca debe exceder las 100 Unidades cada 12 semanas.

Distonia Cervical

En estudios más recientes, las dosis oscilan entre 95 y 360 Unidades (con una media aproximada de 240 Unidades).

Parálisis Cerebral Infantil

La dosis total no debe exceder 200 Unidades.

Espasticidad Focal De Miembro Superior Secundaria A Un Ictus

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 ensayos clínicos controlados y en abiertos no controlados, se administraron en cada sesión de tratamiento, dosis de entre 200 y 240 Unidades distribuidas entre los músculos seleccionados.

Hiperhidrosis Primaria De La Axila

No se han realizado estudios con dosis distintas a las 50 Unidades por axila por lo que no se pueden recomendar.

Vía de administración: Intramuscular e Intradérmica.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacción. No se han descrito interacciones clínicamente significativas.

En teoría, el efecto de la toxina botulínica se puede ver potenciado por los antibióticos aminoglucósidos o espectinomicina o por otros medicamentos que interfieren en la transmisión neuromuscular, como los relajantes musculares del tipo de la tubocurana.

El uso de medicamentos anticolinérgicos después de la administración de toxina botulínica tipo A puede potenciar los efectos anticolinérgicos sistémicos.

Efectos adversos: En general, las reacciones adversas se producen en los días siguientes a la inyección y son transitorias.

En casos aislados las reacciones adversas pueden tener una duración de varios meses o más.

La debilidad local es la acción farmacológicamente esperada de la toxina botulínica en el tejido muscular.

Al igual que con la administración de cualquier inyección, puede aparecer dolor localizado, sensibilidad y/o contusión-equimosis en el lugar de la aplicación de la misma. Se han notificado también casos de fiebre y síndrome gripal tras inyecciones de toxina botulínica.

En base a la experiencia en los estudios clínicos, la frecuencia de aparición de reacciones adversas en los pacientes con blefaroespasma es la siguiente:

La frecuencia se define de la siguiente forma: Muy frecuentes ($> 1/10$); Frecuentes ($> 1/100$, $< 1/10$); Poco frecuentes ($> 1/1000$, $< 1/100$); Raras ($> 1/10000$, $< 1/1000$); Muy raras ($< 1/10000$).

Trastornos del sistema nervioso:

Poco frecuentes: Cansancio, paresia facial y parálisis facial.

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:

Muy frecuentes: Ptosis del párpado

Frecuentes: Queratitis punctata, lagofthalmos, ojo seco, fotofobia y aumento del lagrimeo.

Poco frecuentes: Queratitis ectropión, diplopía, entropión, trastorno visual y visión borrosa.

Muy raras: Úlcera corneal.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:

Poco frecuentes: Erupción cutánea, dermatitis.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: Irritación y edema facial.

Poco frecuentes: Fatiga-cansancio.

Se han comunicado raramente efectos adversos relacionados con la diseminación de la toxina a puntos distantes del lugar de administración.

Los posibles efectos adversos incluyen debilidad muscular excesiva, dificultad para tragar, neumonía por aspiración, trastornos del habla y problemas para respirar, con desenlace mortal en algunos casos.

Condición de Venta: Bajo fórmula facultativa.

Norma farmacológica: 11.3.14.0.N10

Los reportes e informes de farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales - Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.3.7. REPLAGAL

Expediente : 20020941

Radicado : 2012145522

Fecha : 2012/12/07

Interesado : Shire Colombia S.A.S.

Composición: Cada mL de concentrado para solución para infusión contiene 1 mg de agalsidasa alfa.

Forma farmacéutica: Solución concentrada para 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



Indicaciones: Está indicado para la terapia de reemplazo enzimático (TRE) a largo plazo en pacientes con enfermedad de Fabry.

Contraindicaciones: No use replagal si es alérgico (hipersensible) a la agalsidasa alfa o a cualquiera de los demás componentes de replagal. Tenga especial cuidado con replagal si nota cualquiera de estos efectos durante o después de la infusión, debe informar a su médico inmediatamente:

Fiebre alta, escalofríos, sudoración, latido cardíaco rápido. Vómito. Aturdimiento. Urticaria, picazón o erupción. Hinchazón de las manos, los pies, los tobillos, la cara, los labios, la boca o la garganta, que le puede provocar dificultad para tragar o para respirar.

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.

- Aprobación del fabricante adicional para el producto terminado.
- Aprobación del fabricante adicional para la sustancia activa.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar el fabricante adicional para el producto terminado y la aprobación de fabricante adicional para la sustancia activa, de acuerdo a la documentación allegada bajo el radicado de la referencia.

3.1.3.8. ORENCIA® 250 mg - POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE INTRAVENOSA

Expediente : 19976227

Radicado : 2012144625

Fecha : 2012/12/06

Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición: Cada vial contiene abatacept 262,5 mg.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Orencea® está indicado para reducir los signos y síntomas, inducir una respuesta clínica importante, inhibir la progresión del daño

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



estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis reumatoidea activa de grado moderado a grave. Puede usarse como monoterapia o concomitantemente con medicamentos modificadores de la artritis reumatoidea (DMARS) que no sean antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF). Orenzia® está indicado para reducir signos y síntomas, inducir una respuesta clínica importante, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis reumatoidea temprana activa de grado moderado a severo que no han recibido previamente metotrexate (MTX). Orenzia puede usarse en combinación con metotrexate (MTX).

Contraindicaciones: No debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad demostrada a Orenzia o alguno de sus componentes. Se advierte con uso concomitante con antagonistas del TNF.

El grupo técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Comisión Revisora conceptuar sobre la Actualización de especificaciones y metodología de principio activo y producto terminado del Medicamento biotecnológico, allegados por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia.

La nueva metodología es más sensible y es capaz de demostrar mejor consistencia en la evaluación de nuevos picos cromatográficos para las pruebas de mapeo peptídico y perfil de oligosacáridos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra justificada la solicitud por cuanto los cambios propuestos han sido debidamente validados y no alteran las características del producto final.

3.1.3.9. SOLIRIS ® 300 mg SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA

Expediente : 20028870
Radicado : 2012145586
Fecha : 2012/12/07
Interesado : Alexion Pharma Colombia SAS

Composición: Cada vial de 30 mL contiene eculizumab 300 mg.

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**

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al eculizumab, a las proteínas murinas o a alguno de los excipientes. Menores de 18 años.

No se debe iniciar el tratamiento con soliris en pacientes:

- „« Con infección por neisseria meningitidis no resuelta.
- „« Que en la actualidad no esten vacunados contra neisseria meningitidis.
- „« Con deficiencia hereditaria del complemento conocidas o sospechadas.

Advertencias y precauciones de empleo:

- „« Infecciones meningococicas.
- „« Otras infecciones sistémicas.
- „« Reacciones asociadas a la perfusión.
- „« Inmunogenicidad.
- „« Vacunación.
- „« Tratamiento anticoagulante.
- „« Pruebas de laboratorio.
- „« Interrupción del tratamiento.
- „« Excipientes.

El grupo técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Comisión Revisora conceptuar sobre concepto sobre la actualización de la información técnica correspondientes a control de calidad y la fuente alternativa de uno de los excipientes del producto, 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 encuentra justificada la solicitud por cuanto los cambios propuestos han sido debidamente validados y no alteran las características del producto final.

3.1.3.10. REBIF ® 44 mcg / 0.5 mL MULTIDOSIS

Expediente : 20013593
Radicado : 2012142231
Fecha : 2012/11/30

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**

Interesado : Merck S.A.

Composición: 1 mL de solución inyectable contiene Interferon-B-1 A 88 µg

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones:

- Para el tratamiento de los pacientes con esclerosis múltiple y con dos o más brotes durante los 2 últimos años. No se ha demostrado su eficacia en aquellos pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva que ya no presenten actividad de brotes.
- Pacientes con un único episodio desmielinizante con proceso inflamatorio activo, si se han excluido los diagnósticos alternativos y si se determina que presentan un alto riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida.

Contraindicaciones: Inicio del tratamiento en el embarazo. Pacientes con hipersensibilidad conocida al interferón beta natural o recombinante o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con depresión grave activa y/o ideación suicida.

El grupo técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Comisión Revisora conceptuar sobre la adición de fabricante para el principio activo del producto biológico de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar la adición de fabricante para el principio activo del producto biológico de la referencia.

3.1.3.11. ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE PARA INYECCIÓN

Expediente : 20056666
Radicado : 2012145164
Fecha : 2012/10/07
Interesado : Amarey Nova Medical S.A.

Composición:

Cada vial por 2 mL contiene eritropoyetina humana recombinante 2000 UI.

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



Cada vial por 2 mL contiene eritropoyetina humana recombinante 3000 UI.
Cada vial por 2 mL contiene eritropoyetina humana recombinante 4000 UI.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Anemia asociada a la Insuficiencia Renal Crónica.

Anemia en pacientes con cáncer que se encuentren en tratamiento de quimioterapia o terapia de radiación.

Contraindicaciones: La Eritropoyetina humana recombinante está contraindicada en pacientes con: Hipertensión arterial no controlada, hipersensibilidad conocida a productos derivados de las células de los mamíferos, hipersensibilidad conocida a la albúmina humana, infecciones concurrentes: el producto no debe ser usado hasta que la infección esté curada.

Precauciones y Advertencias: Durante la terapia con rhEPO, debe monitorearse regularmente la hematología del paciente (una vez a la semana durante el inicio de la terapia y una vez cada dos semanas, durante el período de mantenimiento). Debe suspenderse si se detecta exceso de eritropoyesis (Hct=36% vol).

Se han observado posibles incrementos modestos en el potasio sérico durante el tratamiento con rhEPO, el ajuste de dosis debe realizarse bajo la guía de un profesional de la salud calificado.

La Eritropoyetina humana recombinante debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades tromboticas, tales como infarto de miocardio, embolismo pulmonar, accidente cerebrovascular.

La Eritropoyetina humana recombinante no debe ser utilizada para ninguna actividad deportiva.

Dosificación y Grupo Etario: El rango recomendado para la dosis de inicio de Eritropoyetina Humana Recombinante para Inyección es 100 a 150 UI/kg semanales, dividido en 2 – 3 dosis para pacientes en hemodiálisis, o 75 a 100 UI/kg semanales, dividido en 2 – 3 dosis para pacientes en diálisis peritoneal y pacientes que no estén siendo sometidos a diálisis.

Si el hematocrito (Hct) aumenta menos de 0.5 % vol por semana, la dosis debe incrementarse de 15UI a 30 UI/kg después de cuatro semanas de terapia. El hematocrito debe aproximarse a 30% - 33% vol, pero no debe ser mayor a 36% vol.

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 dosis de Eritropoyetina Humana Recombinante para Inyección debe ser individualizada para mantener un hematocrito entre 30 y 33% vol o una hemoglobina entre 100 a 110 g/L. La dosis sugerida de Eritropoyetina Humana Recombinante para Inyección debe ser reducida consecuentemente y regulada de acuerdo al rango del hematocrito.

Vía de administración: Intravenosa / Subcutánea.

Interacciones: No conocidas.

Efectos adversos: Reacciones comunes: Durante el uso inicial del medicamento puede producirse dolor de cabeza, fiebres bajas y fatiga en un número menor de pacientes, en algunos pocos casos puede aparecer mialgia y artralgia. La mayoría de estas reacciones adversas puede mejorar con el tratamiento sintomático y no requiere discontinuación del tratamiento. Si las reacciones adversas persisten, en algunos pocos casos la cesación del tratamiento debe considerarse.

Reacciones alérgicas: En casos raros, pueden aparecer reacciones alérgicas después de la infección, tales como erupciones en la piel, urticaria o shock alérgico. Durante el tratamiento inicial o reinicio del uso de Eritropoyetina Humana Recombinante para Inyección, se recomienda una reducción de dosis inicial. Si no se observan reacciones anormales, puede utilizarse la dosis recomendada completa. Si ocurre alguna reacción alérgica, la rhEPO debe discontinuarse inmediatamente e darse inicio a la terapia apropiada.

Sistema cerebrovascular y cardiovascular: Aumentos en la presión arterial, exacerbación de hipertensión y encefalopatía hipertensiva, que ocasiona dolores de cabeza, alteración consciente y espasmo, incluso hemorragia intracerebral. Por lo tanto, la presión arterial debe ser monitoreada cuidadosamente durante la terapia con Eritropoyetina Humana Recombinante para Inyección, y la dosis debe ser disminuida o retirada, si es necesario.

Sistema sanguíneo: La viscosidad de la sangre incrementa con el aumento del hematocrito. Debe tenerse cuidado de evitar trombopoyesis.

Hígado: Existen reportes raros de elevación de GOT y GPT.

Sistema gastrointestinal: En ocasiones se ha observado náuseas, vómitos, anorexia y diarrea.

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



Condición de Venta: Bajo prescripción médica.

Código ATC: B03AX01.

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 en las concentraciones de 2000 UI, 3000 UI y 4000 UI.

- Evaluación Farmacológica.
- Inserto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado no presente información clínica suficiente, en particular en lo concerniente a los aspectos de inmungenicidad, por lo tanto debe enviar información adicional al respecto.

3.1.3.12. VACUNA CONJUGADA (ABSORBIDA) DE DIFTERIA, TÉTANO, PERTUSIS, HEPATITIS B Y HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B (VACUNA)

Expediente : 20057540
Radicado : 2012150865
Fecha : 2012/12/14
Interesado : Laboratorios Delta S.A.

Composición: Cada dosis de 0.5 mL contiene:

Toxoide de difteria: 25 Lf (≥ 30 UI)
Toxoide de tétano: 5.5 Lf (≥ 60 UI)
B. Pertussis (célula entera): 160IOU (≥ 4 UI)
r- HBsAg: 12.5 μ g
Polisacárido capsular purificado (PRP) de Hib unido covalentemente a 20 a 36.7 μ g de Toxoide de tétano: 11 μ g

Forma farmacéutica: Suspensión para inyección

Indicaciones: La vacuna líquida de DTwP – rHepB – Hib está indicada para la inmunización activa contra la Difteria, Tétano, Pertussis, Hepatitis B (HB) y de la enfermedad de Haemophilus influenzae en infantes de 6 semanas de edad.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la vacuna, o una reacción severa a una dosis previa de la vacuna combinada o a cualquiera de sus constituyentes es una contraindicación absoluta a dosis subsecuentes de la vacuna combinada o a la vacuna específica conocida que ha provocado una reacción adversa. Hay pocas contraindicaciones a la primer dosis de la vacuna DTwP. Condiciones como convulsiones / ataques o signos cerebrales anormales en el periodo de recién nacido u otras anormalidades neurológicas serias son contraindicaciones al componente de pertussis. En estos casos, la vacuna no se debe administrar y en lugar de la DTwP se debe administrar la DT y las vacunas Hep B y Hib se deben administrar separadamente. La vacuna no causara daños a individuos infectados actualmente o infectados previamente con el virus de hepatitis B.

Precauciones y Advertencias: La vacunación debe ser precedida por una revisión del historial médico (especialmente respecto a vacunación previa y posible ocurrencia de eventos indeseables) y por un examen clínico realizado por un médico calificado.

Si cualquiera de los siguientes eventos se presenta en relación temporal con la recepción de esta vacuna, se debe considerar cuidadosamente la decisión de administrar dosis subsecuentes de la vacuna que contiene el componente de pertussis.

- Temperatura de $\geq 40^{\circ}\text{C}$ dentro de 48 horas, no debido a otra causa identificable.
- Colapso o estado similar al shock (hipotónico – episodio hipo reactivo) dentro de 48 horas.
- Llanto persistente mayor $\geq$ a 3 horas, presentado dentro de 48 horas.
- Convulsiones con o sin fiebre, que se presenten en 3 días.

Puede haber circunstancias, tales como incidencia alta de la pertussis, cuando los beneficios potenciales tienen mayor peso que los riesgos.

Una historia de convulsiones febriles, una historia familiar de convulsiones, una historia familiar de SIDS (Síndrome de muerte repentina de infantes) y una historia familiar de un evento adverso después de la vacunación con DTwP – rHepB – Hib no constituye contraindicaciones.

La infección con VIH no es considerada como una contraindicación para la vacunación de Difteria, Tétano, Pertussis, Hepatitis – B y Hib. La respuesta inmunológica esperada no se puede obtener después de la vacunación de pacientes inmuno suprimidos, por ejemplo bajo terapia inmuno supresora.

Como con todas las vacunas inyectables, siempre debe estar fácilmente disponible el tratamiento médico apropiado en caso de reacciones anafilácticas,

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



después de la administración de la vacuna, por esta razón los vacunados deben permanecer bajo supervisión médica por lo menos por 30 minutos después de la vacunación.

La vacuna líquida DTwP – rHepB –Hib se debe administrar con precaución a sujetos con trombocitopenia, un desorden de sangrado ya que se puede presentar sangrado después de la administración intramuscular de esta vacuna en estos sujetos.

Como con todas las vacunas inyectables, siempre debe estar fácilmente disponible tratamiento médico apropiado y supervisión en caso de un evento anafiláctico raro, después de la administración de esta vacuna, debe estar disponible adrenalina 1:1000 para el tratamiento inmediato si tal reacción se presenta. Por esta razón los vacunados deben permanecer bajo supervisión médica por lo menos por 30 minutos después de la inmunización.

Como con otras vacunas, la administración de la vacuna líquida DTwP – rHepB –Hib se debe posponer en sujetos que sufran de enfermedad febril severa aguda. La presencia de una infección menor, sin embargo, no es una contraindicación para la vacunación.

La vacuna líquida DTwP – rHepB –Hib, no se debe administrar bajo ninguna circunstancia intravenosamente.

Esta vacuna NO es para ser usada en el tratamiento de la Difteria, Tétano, Pertussis, Hepatitis B o infección de la H influenzae tipo B.

Dosificación y Grupo Etario: El programa principal de vacunación consiste de tres dosis de 0.5 mL suministrados intramuscularmente en los primeros seis meses de vida. Tres dosis de la vacuna a las 6 – 10 – 14 semanas de edad se deben administrar a intervalos de por lo menos 4 semanas.

Cuando la vacuna HBV no es suministrada en el nacimiento, se debe administrar la vacuna combinada comenzando por lo menos a las 6 semanas de edad. Donde hay una endemicidad alta del HBV, se puede continuar la práctica de administrar la vacuna de HBV en el momento del nacimiento.

Vía de administración: Intramuscular.

Interacciones: Como con otras inyecciones intramusculares, usar con precaución en pacientes con terapia anti coagulante. Las terapias inmuno supresoras, incluyendo irradiaciones, anti – metabolitos, agentes alquilantes, medicamentos citotóxicos y corticosteroides (usados en dosis mayores que las dosis fisiológicas), puede reducir la respuesta inmune a las vacunas. La terapia a corto plazo (< 2 semanas) de corticosteroides, o inyecciones intra – articular, bursal, o de tendón con corticosteroides no serían inmuno supresoras.

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



Efectos adversos: El tipo y velocidad de las reacciones adversas severas no difieren significativamente de las reacciones de las vacunas de DTwP, rHepB y Hib descritas por separado.

En una fase 3 inicial del ensayo clínico, el 35% de los sujetos reportaron por lo menos un evento adverso, fuera de los cuales comúnmente se reportaron eventos adversos locales los cuales fueron dolor (13%) e hinchazón (4%) y el evento adverso sistémico fue fiebre (28%).

Para esta vacuna, las reacciones locales leves o sistémicas son comunes. Se puede presentar en pocos casos alguna hinchazón temporal, sensibilidad y enrojecimiento en el sitio de la inyección, junto con fiebre. Con vacunas pentavalentes similares se puede desarrollar ocasionalmente reacciones severas de fiebre alta, irritabilidad y llanto dentro de las 24 horas después de la administración. Se han reportado episodios hipotónicos – hipo reactivos. Se han reportado convulsiones febriles en un índice de uno por cada 12500 dosis administradas. La administración de acetaminofén a las 4 – 8 horas después de la inmunización disminuye la incidencia subsecuente de reacciones febriles. El estudio nacional de encefalopatía en la infancia en el Reino Unido mostró un pequeño incremento en el riesgo de encefalopatía aguda (ataque principalmente) después de la inmunización con DTP.

Sin embargo subsecuentes revisiones detalladas de todos los estudios disponibles por un número de grupos, incluyendo el Instituto de Medicina de los Estados Unidos, el Comité Asesor de Prácticas de Inmunización, y las asociaciones pediátricas de Australia, Canadá, el Reino Unido y los Estados Unidos, concluyeron que los datos no demuestran una relación causal entre la DTwP y la disfunción del sistema nervioso crónica en niños. En consecuencia no hay evidencia científica de que estas reacciones tengan alguna consecuencia permanente para los niños.

Condición de Venta: Con prescripción médica.

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

- Evaluación farmacológica.
- Inserto Versión 01, para Colombia- Diciembre de 2012.

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

Composición:

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**

Cada dosis de 0.5 mL contiene:

Toxoide de difteria:	25 Lf (≥ 30 UI)
Toxoide de tétano:	5.5 Lf (≥ 60 UI)
<i>B. Pertussis</i> (célula entera)	160IOU (≥ 4 UI)
Polisacárido capsular purificado (PRP) de Hib unido covalentemente a 20 a 36.7 μ g de Toxoide de tétano:	11 μ g

Forma farmacéutica: Suspensión para inyección.

Indicaciones: La vacuna líquida de DTwP – rHepB – Hib está indicada para la inmunización activa contra la Difteria, Tétano, Pertussis, Hepatitis B (HB) y de la enfermedad de *Haemophilus influenzae* en infantes de 6 semanas de edad.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la vacuna, o una reacción severa a una dosis previa de la vacuna combinada o a cualquiera de sus constituyentes es una contraindicación absoluta a dosis subsecuentes de la vacuna combinada o a la vacuna específica conocida que ha provocado una reacción adversa. Hay pocas contraindicaciones a la primer dosis de la vacuna DTwP. Condiciones como convulsiones / ataques o signos cerebrales anormales en el periodo de recién nacido u otras anomalías neurológicas serias son contraindicaciones al componente de pertussis. En estos casos, la vacuna no se debe administrar y en lugar de la DTwP se debe administrar la DT y las vacunas Hep B y Hib se deben administrar separadamente. La vacuna no causará daños a individuos infectados actualmente o infectados previamente con el virus de hepatitis B.

Precauciones y Advertencias: La vacunación debe ser precedida por una revisión del historial médico (especialmente respecto a vacunación previa y posible ocurrencia de eventos indeseables) y por un examen clínico realizado por un médico calificado.

Si cualquiera de los siguientes eventos se presenta en relación temporal con la recepción de esta vacuna, se debe considerar cuidadosamente 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



decisión de administrar dosis subsecuentes de la vacuna que contiene el componente de pertussis.

- Temperatura de $\geq 40^{\circ}\text{C}$ dentro de 48 horas, no debido a otra causa identificable.
- Colapso o estado similar al shock (hipotónico – episodio hipo reactivo) dentro de 48 horas.
- Llanto persistente mayor $\geq$ a 3 horas, presentado dentro de 48 horas.
- Convulsiones con o sin fiebre, que se presenten en 3 días.

Puede haber circunstancias, tales como incidencia alta de la pertussis, cuando los beneficios potenciales tienen mayor peso que los riesgos.

Una historia de convulsiones febriles, una historia familiar de convulsiones, una historia familiar de SIDS (Síndrome de muerte repentina de infantes) y una historia familiar de un evento adverso después de la vacunación con DTwP – rHepB –Hib no constituye contraindicaciones.

La infección con VIH no es considerada como una contraindicación para la vacunación de Difteria, Tétano, Pertussis, Hepatitis – B y Hib. La respuesta inmunológica esperada no se puede obtener después de la vacunación de pacientes inmuno suprimidos, por ejemplo bajo terapia inmuno supresora.

Como con todas las vacunas inyectables, siempre debe estar fácilmente disponible el tratamiento médico apropiado en caso de reacciones anafilácticas, después de la administración de la vacuna, por esta razón los vacunados deben permanecer bajo supervisión médica por lo menos por 30 minutos después de la vacunación.

La vacuna líquida DTwP – rHepB –Hib se debe administrar con precaución a sujetos con trombocitopenia, un desorden de sangrado ya que se puede presentar sangrado después de la administración intramuscular de esta vacuna en estos sujetos.

Como con todas las vacunas inyectables, siempre debe estar fácilmente disponible tratamiento médico apropiado y supervisión en caso de un evento anafiláctico raro, después de la administración de esta vacuna, debe estar disponible adrenalina 1:1000 para el tratamiento inmediato si tal reacción se presenta. Por esta razón los vacunados deben permanecer bajo supervisión médica por lo menos por 30 minutos después de la inmunización.

Como con otras vacunas, la administración de la vacuna líquida DTwP – rHepB –Hib se debe posponer en sujetos que sufran de enfermedad febril

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



severa aguda. La presencia de una infección menor, sin embargo, no es una contraindicación para la vacunación.

La vacuna líquida DTwP – rHepB –Hib, no se debe administrar bajo ninguna circunstancia intravenosamente.

Esta vacuna NO es para ser usada en el tratamiento de la Difteria, Tétano, Pertussis, Hepatitis B o infección de la H influenzae tipo B.

Dosificación y Grupo Etario: El programa principal de vacunación consiste de tres dosis de 0.5 mL suministrados intramuscularmente en los primeros seis meses de vida. Tres dosis de la vacuna a las 6 – 10 – 14 semanas de edad se deben administrar a intervalos de por lo menos 4 semanas.

Cuando la vacuna HBV no es suministrada en el nacimiento, se debe administrar la vacuna combinada comenzando por lo menos a las 6 semanas de edad. Donde hay una endemidad alta del HBV, se puede continuar la práctica de administrar la vacuna de HBV en el momento del nacimiento.

Vía de administración: Intramuscular.

Interacciones: Como con otras inyecciones intramusculares, usar con precaución en pacientes con terapia anti coagulante. Las terapias inmuno supresoras, incluyendo irradiaciones, anti – metabolitos, agentes alquilantes, medicamentos citotóxicos y corticosteroides (usados en dosis mayores que las dosis fisiológicas), puede reducir la respuesta inmune a las vacunas. La terapia a corto plazo (< 2 semanas) de corticosteroides, o inyecciones intra – articular, bursal, o de tendón con corticosteroides no serían inmuno supresoras.

Efectos adversos: El tipo y velocidad de las reacciones adversas severas no difieren significativamente de las reacciones de las vacunas de DTwP, rHepB y Hib descritas por separado.

En una fase 3 inicial del ensayo clínico, el 35% de los sujetos reportaron por lo menos un evento adverso, fuera de los cuales comúnmente se reportaron eventos adversos locales los cuales fueron dolor (13%) e hinchazón (4%) y el evento adverso sistémico fue fiebre (28%).

Para esta vacuna, las reacciones locales leves o sistémicas son comunes. Se puede presentar en pocos casos alguna hinchazón temporal,

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



sensibilidad y enrojecimiento en el sitio de la inyección, junto con fiebre. Con vacunas pentavalentes similares se puede desarrollar ocasionalmente reacciones severas de fiebre alta, irritabilidad y llanto dentro de las 24 horas después de la administración. Se han reportado episodios hipotónicos – hipo reactivos. Se han reportado convulsiones febriles en un índice de uno por cada 12500 dosis administradas. La administración de acetaminofén a las 4 – 8 horas después de la inmunización disminuye la incidencia subsecuente de reacciones febriles. El estudio nacional de encefalopatía en la infancia en el Reino Unido mostró un pequeño incremento en el riesgo de encefalopatía aguda (ataque principalmente) después de la inmunización con DTP.

Sin embargo subsecuentes revisiones detalladas de todos los estudios disponibles por un número de grupos, incluyendo el Instituto de Medicina de los Estados Unidos, el Comité Asesor de Prácticas de Inmunización, y las asociaciones pediátricas de Australia, Canadá, el Reino Unido y los Estados Unidos, concluyeron que los datos no demuestran una relación causal entre la DTwP y la disfunción del sistema nervioso crónica en niños. En consecuencia no hay evidencia científica de que estas reacciones tengan alguna consecuencia permanente para los niños.

Condición de Venta: Con prescripción médica.

Norma Farmacológica: 18.1.1.0.N30

Se recomienda aceptar el Inserto Versión 01, para Colombia- Diciembre de 2012, para el producto de la referencia.

Los reportes e informes de farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales - Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.3.13. ECOVAG

Expediente : 20057219
Radicado : 2012149319
Fecha : 2012/12/13
Interesado : BCN Medical 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 cápsula vaginal contiene *Viable lactobacilli*:
Lactobacillus gasseri, EB01TM
Lactobacillus rhamnosus, PB01TM

Forma farmacéutica: Cápsula vaginal.

Indicaciones: Prevención y tratamiento de picazón, ardor, sequedad, olor y / o secreción levemente aumentada causada por un desequilibrado la flora vaginal normal microbiana.

Contraindicaciones: Evitar uso concomitante con antibióticos.

Precauciones: Hipersensibilidad a las bacterias del ácido láctico o a cualquiera de los componentes.

Advertencias: Evite ser usado en niños menores de 12 años.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos: Uso terapéutico: 1 cápsula vaginal se inserta en la vagina todos los días durante 6 - 8 días antes de acostarse.

Uso preventivo: inmediatamente después de la menstruación: 1 cápsula vaginal se inserta en la vagina todos los días durante 4 - 6 días a la hora de acostarse.

Después de un tratamiento antibiótico: 1 cápsula vaginal se inserta en la vagina todos los días durante 4 - 6 días a la hora de acostarse.

Niños: No se recomienda para niños menores de 12 años de edad.

Vía de administración: Vaginal.

Interacciones: No existe actualmente conocimiento de interacciones de Ecovag con otros medicamentos.

Efectos adversos: Actualmente no hay conocimiento de efectos adversos.

Condición de Venta: OTC.

Código ATC: G01AX14.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

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



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 negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia por cuanto la información clínica aportada es insuficiente e inadecuada (por cuanto no permite conclusiones definitivas) para el manejo de una sintomatología inespecífica en su etiología.

3.1.3.14. VACUNA ANTIDIFTÉRICA Y ANTITETÁNICA ADSORBIDA PARA ADULTOS Y ADOLESCENTES

Expediente : 20044791
Radicado : 12101418
Fecha : 2012/12/14
Interesado : Silcov S.A.S

Composición: Cada dosis humana de 0,5 mL contiene:

- Toxoide diftérico ≤ 5 Lf (≥ 2 UI)
- Toxoide tetánico ≥ 5 Lf (≥ 40 UI)

Presentaciones:

Ampolla de 1 dosis de 0,5 mL
Frasco de 10 dosis de 5 mL
Frasco de 20 dosis de 10 mL

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable.

Indicaciones: Para la vacunación primaria y la revacunación de adultos y adolescentes que manifiestan las contraindicaciones a la vacuna DTP.

La vacunación primaria y la revacunación de niños que tienen más de 7 años.

Se ha reducido la cantidad del toxoide diftérico considerablemente para evitar reacciones alérgicas a la proteína del toxoide diftérico.

Después de un curso de inmunización primario de DTP o Td, se puede usar la vacuna adsorbida Td para adultos como dosis de refuerzo en intervalos de aproximadamente 10 años, pero con un plazo mínimo de un año entre las dosis. Esta vacuna puede sustituir la vacuna monovalente del toxoide tetánico (TT) con seguridad, incluso 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



La vacuna puede ser segura y eficazmente administrada simultáneamente con las vacunas contra BCG, Sarampión, Polio (OPV e IPV), Hepatitis B, Fiebre Amarilla, Vacuna contra Haemophilus Influenzae- B y la Varicela.

Contraindicaciones: La vacuna no debe ser administrada a personas que manifestaron una reacción severa a una dosis previa de la vacuna de toxoide diftérico y tetánico.

Una historia de reacciones alérgicas o neurológicas sistémicas siguiente a la administración de una dosis previa de DT es una contradicción absoluta para su uso subsecuente.

La inmunización debe ser aplazada durante el curso de una enfermedad aguda. La vacunación de personas con enfermedad febril severa debe ser en general aplazada hasta que ellos se hayan recuperado. Sin embargo la presencia de enfermedades menores tales como infecciones respiratorias leves con o sin fiebre no debe impedir la vacunación.

Precauciones y advertencias: Debe estar inmediatamente disponible la inyección de adrenalina (1:1000) en el caso de que ocurra una reacción anafiláctica aguda debido a cualquier componente de la vacuna. En el tratamiento de la anafilaxia severa, la dosis inicial de adrenalina es 0,1 a 0,5 mg (0,1-0,5 mL de inyección de 1:1000) administrada subcutáneamente o intramuscularmente. La dosis única no debe exceder 1 mg (1 mL). Para bebés y niños la dosis recomendada de adrenalina es 0,01 mg/Kg. (0,01 mL/Kg. de 1:1000 inyección de adrenalina).

Una dosis única pediátrica no debe exceder 0,5 mg (0,5 mL). El fundamento en el tratamiento de la anafilaxis severa es el uso inmediato de la adrenalina, lo que puede salvar la vida. Debe utilizarse a la primera sospecha de la anafilaxis. Como en el caso de la utilización de todas las vacunas, los vacunados deben ser vigilados por no menos de 30 minutos, debido a la posibilidad de la ocurrencia de reacciones alérgicas inmediatas y tempranas. También deben ser disponibles el clorhidrato de efcorlin y antihistamínicos además de sistemas auxiliares tales como la inhalación de oxígeno. Se debe tomar especial cuidado para asegurar que la inyección no entre en los vasos sanguíneos.

Es de suma importancia que cuando el padre, tutor o un paciente adulto vuelva para la próxima dosis en la serie, él o ella debe ser entrevistado/a en cuánto 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



la ocurrencia de cualquier síntoma y/o señales de una reacción adversa después de la administración de la dosis anterior.

Dosificación y Grupo Etario:

Dos inyecciones de 0,5 mL con intervalo de por lo menos cuatro semanas seguidas por una tercera inyección 6 a 12 meses después de la segunda dosis. La vacuna también debe ser administrada como una inmunización de refuerzo cada 5 a 10 años.

Condición de Venta: Bajo prescripción médica.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al acta 28 de 2012 numeral 3.1.3.3, 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 aprobar el producto con la siguiente información:

Composición: Cada dosis humana de 0,5 mL contiene:

- Toxoide diftérico ≤ 5 Lf (≥ 2 UI)
- Toxoide tetánico ≥ 5 Lf (≥ 40 UI)

Ampolla de 1 dosis de 0,5 mL

Frasco de 10 dosis de 5 mL

Frasco de 20 dosis de 10 mL

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable.

Indicaciones: Para la vacunación primaria y la revacunación de adultos y adolescentes que manifiestan las contraindicaciones a la vacuna DTP.

La vacunación primaria y la revacunación de niños que tienen más de 7 años.

Se ha reducido la cantidad del toxoide diftérico considerablemente para evitar reacciones alérgicas a la proteína del toxoide diftérico.

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



Después de un curso de inmunización primario de DTP o Td, se puede usar la vacuna adsorbida Td para adultos como dosis de refuerzo en intervalos de aproximadamente 10 años, pero con un plazo mínimo de un año entre las dosis. Esta vacuna puede sustituir la vacuna monovalente del toxoide tetánico (TT) con seguridad, incluso durante el embarazo.

La vacuna puede ser segura y eficazmente administrada simultáneamente con las vacunas contra BCG, Sarampión, Polio (OPV e IPV), Hepatitis B, Fiebre Amarilla, Vacuna contra Haemophilus Influenzae- B y la Varicela.

Contraindicaciones: La vacuna no debe ser administrada a personas que manifestaron una reacción severa a una dosis previa de la vacuna de toxoide diftérico y tetánico.

Una historia de reacciones alérgicas o neurológicas sistémicas siguiente a la administración de una dosis previa de DT es una contradicción absoluta para su uso subsecuente.

La inmunización debe ser aplazada durante el curso de una enfermedad aguda. La vacunación de personas con enfermedad febril severa debe ser en general aplazada hasta que ellos se hayan recuperado. Sin embargo la presencia de enfermedades menores tales como infecciones respiratorias leves con o sin fiebre no debe impedir la vacunación.

Precauciones y advertencias: Debe estar inmediatamente disponible la inyección de adrenalina (1:1000) en el caso de que ocurra una reacción anafiláctica aguda debido a cualquier componente de la vacuna. En el tratamiento de la anafilaxia severa, la dosis inicial de adrenalina es 0,1 a 0,5 mg (0,1-0,5 mL de inyección de 1:1000) administrada subcutáneamente o intramuscularmente. La dosis única no debe exceder 1 mg (1 mL). Para bebés y niños la dosis recomendada de adrenalina es 0,01 mg/Kg. (0,01 mL/Kg. de 1:1000 inyección de adrenalina).

Una dosis única pediátrica no debe exceder 0,5 mg (0,5 mL). El fundamento en el tratamiento de la anafilaxis severa es el uso inmediato de la adrenalina, lo que puede salvar la vida. Debe utilizarse a la primera sospecha de la anafilaxis.

Como en el caso de la utilización de todas las vacunas, los vacunados deben ser vigilados por no menos de 30 minutos, debido a la posibilidad de la ocurrencia de reacciones alérgicas inmediatas y tempranas.

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



También deben ser disponibles el clorhidrato de efcorlin y antihistamínicos además de sistemas auxiliares tales como la inhalación de oxígeno. Se debe tomar especial cuidado para asegurar que la inyección no entre en los vasos sanguíneos.

Es de suma importancia que cuando el padre, tutor o un paciente adulto vuelva para la próxima dosis en la serie, él o ella debe ser entrevistado/a en cuánto a la ocurrencia de cualquier síntoma y/o señales de una reacción adversa después de la administración de la dosis anterior.

Dosificación y Grupo Etario:

Dos inyecciones de 0,5 mL con intervalo de por lo menos cuatro semanas seguidas por una tercera inyección 6 a 12 meses después de la segunda dosis. La vacuna también debe ser administrada como una inmunización de refuerzo cada 5 a 10 años.

Condición de Venta: Bajo prescripción médica.

Norma farmacológica: 18.1.1.0.N30

Los reportes e informes de farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales - Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.3.15. CIMAvox®-EGF

Expediente : 20040896
Radicado : 2011126022 / 2012151977
Fecha : 2012/12/14
Interesado : Laboratorios Delta S.A.

Composición: Conjugado químico de factor de crecimiento epidérmico humano recombinante, acoplado a la proteína recombinante rP64K

Forma farmacéutica: Emulsión para inyección.

Vía de administración: Intramuscular

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



Indicaciones: CIMAvax®-EGF está indicado en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, en estadios avanzados (IIIb/IV), con una dosis previa de ciclofosfamida.

Contraindicaciones: CIMAvax®-EGF se contraindica en pacientes embarazadas o lactando, en pacientes con historia de alergia a compuestos de composición química o biológica semejantes a la vacuna, en pacientes portadores de enfermedades intercurrentes no controladas incluyendo infecciones activas, insuficiencia cardiaca congestiva sintomática, angina de pecho inestable y arritmia cardiaca. Se contraindica además en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la ciclofosfamida, así como en poblaciones pediátricas.

Precauciones y advertencias:

Recomendaciones:

- Uso en embarazo y lactancia: No se recomienda el uso del CIMAvax®-EGF durante el embarazo y la lactancia.
- Uso en pacientes ancianos (mayores de 65 años): En los pacientes ancianos no se requieren ajustes de la dosis de CIMAvax®-EGF. El perfil de seguridad en esta población es similar al descrito en población adulta.
- Uso en pacientes pediátricos: No se dispone de datos farmacológicos en población pediátrica. La experiencia clínica con CIMAvax®-EGF se limita a pacientes mayores de 18 años.

Contraindicaciones:

CIMAvax®-EGF se contraindica en pacientes embarazadas o lactando, en pacientes con historia de alergia a compuestos de composición química o biológica semejantes a la vacuna, en pacientes portadores de enfermedades intercurrentes no controladas incluyendo infecciones activas, insuficiencia cardiaca congestiva sintomática, angina de pecho inestable y arritmia cardiaca. Se contraindica además en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la ciclofosfamida, así como en poblaciones pediátricas.

Precauciones: CIMAvax®-EGF se debe usar con precaución en pacientes aquejados de insuficiencia renal o hepática.

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



Advertencias especiales y precauciones de uso: Se debe verificar la formación de la emulsión antes de administrar CIMAvax®-EGF.

Dosificación y grupo etario:

Cada dosis de CIMAvax®-EGF está definida como 4 inyecciones aplicadas en sitios diferentes: ambas regiones glúteas y deltoideas. Cada inyección contiene 1,2 mL de la emulsión que contiene el conjugado hrEGF-rP64k y el Montanide ISA 51 VG.

El tratamiento consiste en una fase de inducción que comienza con la administración de ciclofosfamida (dosis única de 200 mg/m²). Tres días después se inicia la administración de CIMAvax®-EGF, cada 14 días durante las primeras 4 dosis. La fase de mantenimiento comprende re inmunizaciones mensuales que se mantendrán hasta que el estado general del paciente lo permita.

CIMAvax®-EGF se administra por vía intramuscular.

Esquema de tratamiento:

Pre-tratamiento con ciclofosmida: Día 1 (200 mg/m²)

1ra inmunización : Día 4

2da inmunización : Día 18

3ra inmunización : Día 32

4ta inmunización : Día 46

5ta inmunización : Día 76 (1 mes después de la última inmunización)

Reinmunización: Se realiza mensualmente a partir del tercer mes utilizando la misma dosis hasta el fallecimiento del paciente o hasta que se presente algún criterio de interrupción.

Condición de venta: Bajo prescripción médica.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2012007491 generado por el acta 05 de 2012 numeral 3.1.3.1, con el fin de continuar el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica.
- Inclusión en normas farmacológicas.

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**

- Inserto radicado con el número de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que si bien los análisis estadísticos llevados a cabo, muestran respuesta positiva al uso del producto de la referencia en *pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, en estadios avanzados (IIIb/IV)*, la evidencia no es suficiente para determinar la verdadera utilidad clínica del producto con relación a factores como la edad, la respuesta inmunológica (respondedores y no respondedores), la progresión de la enfermedad y el uso a largo plazo. Por lo tanto se recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

Siendo las 17:00 horas del 25 de febrero de 2013, se da por terminada la sesión extraordinaria 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

MARIO FRANCISCO GUERRERO PABÓN
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**

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL GUTIERREZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

CAMILO ARTURO RAMIREZ JIMENEZ
Secretario Ejecutivo SEMPB

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