



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 23

SESIÓN ORDINARIA – PRESENCIAL

14 DE MAYO 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.
 - 3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO.
 - 3.10. DERECHOS DE PETICIÓN

DESARROLLO ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM

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

Dr. Jorge Olarte Caro
Dr. Jesualdo Fuentes González
Dra. Olga Clemencia Buriticá Arboleda

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
Dra. Lucía del Rosario Arteaga de García
Camilo Arturo Ramírez Jiménez – Secretario Ejecutivo SEMPB

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

No aplica

3. TEMAS A TRATAR

3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO.

3.1.1.1. CETILISTAT 120 mg CÁPSULAS.

Expediente : 20058264
Radicado : 2013008315
Fecha : 2013/01/29
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano LaFranco S.A.S.

Composición: Cada cápsula contiene 20 mg de cetilistat.

Forma farmacéutica: Cápsula dura,

Indicaciones: Cetilistat está indicado, en conjunto con una dieta baja en calorías, para el tratamiento de la obesidad y el sobrepeso; especialmente en pacientes obesos con complicaciones como Diabetes Mellitus II y Dislipidemia.

Contraindicaciones: Pacientes con el síndrome de malabsorción crónica o colestasis; hipersensibilidad a algún componente del medicamento.

Precauciones: No se debe administrar a pacientes en Embarazo o Lactancia dado que no existe información clínica al respecto.

Advertencias: No se debe administrar a pacientes en Embarazo o Lactancia dado que no existe información clínica al respecto.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos mayores de 18 años.
Tomar 1 cápsula con cada una de las tres comidas principales.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Vía de Administración: Oral.

Interacciones: El Cetilistat puede interferir con la absorción de las vitaminas liposolubles (A, D, E y K). Algunos medicamentos como la ciclosporina y la amiodarona pueden afectarse en su absorción.

Efectos Adversos: El Cetilistat es un medicamento bien tolerado; los principales efectos adversos reportados durante los diferentes estudios realizados con Cetilistat han sido de intensidad leve a moderada y con una frecuencia relativamente baja, incluso similar a la del placebo. Los efectos reportados en orden de importancia son: Esteatorrea, malestar abdominal, flatulencia y urgencia fecal.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

Código ATC:

Sistema Orgánico

Tracto Alimentario y Metabolismo: A

Grupo Farmacológico

Preparados contra la obesidad, excluidos productos dietéticos: A08

Grupo Subfarmacológico

Preparados contra la obesidad, excluidos productos dietéticos: A08A

Subgrupo Químico

Productos contra la obesidad de acción periférica: A08AB.

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.
- Inclusión en normas farmacológicas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos fase 3 comparativos con mayor casuística y realizados a largo plazo, que permitan determinar o establecer la eficacia y seguridad del producto en el uso propuesto.

**3.1.1.2. OBEFREN 60 mg.
OBEFREN 120 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**

Expediente : 20058760
Radicado : 2013013677
Fecha : 2013/02/12
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición:

Cada cápsula contiene 60 mg de Cetilistat.
Cada cápsula contiene 120 mg de Cetilistat.

Forma farmacéutica: Cápsulas.

Indicaciones: Obesidad: Coadyuvante al Tratamiento de la obesidad exógena concomitantemente a la restricción calórica, aumento de la actividad física, y la modificación del estilo de vida; también se utiliza para reducir el riesgo de recuperación de peso después de la primera reducción. Se usa en pacientes con índice de masa corporal inicial (IMC) = 30 kg/m^2 ; también en aquellos con $\text{IMC}=27 \text{ kg/m}^2$ en presencia de factores de riesgo o enfermedad como: hipertensión, diabetes mellitus, hiperlipidemia.

Contraindicaciones: Síndrome de malabsorción crónica o colestasis. Hipersensibilidad conocida al Cetilistat o a cualquier ingrediente de la formulación.

Precauciones: Hiperoxaluria: Posible aumento en las concentraciones de oxalato urinario. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de hiperoxaluria o de nefrolitiasis por oxalato de calcio.

Mal uso Potencial: Evitar su uso en poblaciones de pacientes inadecuados (por ejemplo, las personas con anorexia nerviosa o bulimia).

Diabetes Mellitus: La pérdida de peso puede mejorar el control glucémico, y es factible que se requiera una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento antidiabético concomitante por ejemplo insulina, sulfonilureas, o metformina.

Guías Alimentarias:

La adherencia a las recomendaciones dietéticas minimiza los efectos adversos gastrointestinales relacionados con el consumo de grasa, así como que contribuyen a la pérdida o reducción de peso.

Suplementos de vitamina:

Una deficiencia en vitaminas liposolubles es poco probable, pero posible (ver los medicamentos específicos bajo Interacciones). Es necesario entonces tener

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



precaución con la suplementación rutinaria de vitaminas liposolubles (A, D, E, K).

Advertencias: Obesidad: Antes de iniciar el tratamiento con Cetilistat se deben evaluar y descartar causas orgánicas de obesidad (por ejemplo, hipotiroidismo).

Dosificación y Grupo Etario: Administración: Oral

Administrar por vía oral, tres veces al día, durante, o hasta 1 hora después de cada comida principal que contenga grasa. Omitir la dosis de Cetilistat si la comida no contiene grasa.

Distribuya diariamente el consumo de la grasa (30% de calorías), hidratos de carbono y el consumo de proteínas en forma pareja entre las 3 comidas principales; la administración de cetilistat con cualquier comida muy rica en grasas aumenta el potencial para reacciones adversas gastrointestinales.

Los suplementos o multivitamínicos que contienen vitaminas liposolubles se deben administrar 2 horas antes o después de Cetilistat. Los multivitamínicos se deberían administrar antes de acostarse por conveniencia.

Dosis Adultos: Obesidad

Oral: 120 mg 3 veces al día con cada comida principal que contenga grasa. Ningún beneficio adicional se obtiene con dosis mayores a 120 mg 3 veces día. Se debe evaluar el control del peso y la terapia periódicamente. Si es eficaz para la pérdida de peso o mantenimiento y no ocurren efectos adversos graves, pueden seguirse con Cetilistat, siempre y cuando esté clínicamente indicado.

Grupo Etario: Adolescentes y adultos.

Vía de Administración: Oral.

Interacciones: No administrar concomitantemente con ciclosporina. Se puede inducir una disminución en las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina. Por lo anterior se debe administrar la ciclosporina 2 horas antes o después del Cetilistat, y considerar un seguimiento más frecuente de sus niveles séricos. Una reducción de la dosis de los fármacos antidiabéticos puede ser necesaria para mejorar el control glucémico. Se pueden presentar posibles efectos aditivos con fármacos antilipémicos.

Es improbable la interacción con los anticonceptivos orales, digoxina, Fenitoína o alcohol. Se puede presentar una reducción en la absorción de la warfarina por la potencial reducción en la absorción de la vitamina K. Se recomienda entonces evaluar de cerca los parámetros de coagulación.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
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: Manchas oleosas, flatos, urgencia fecal, heces grasosas/oleosas, aumento de la defecación, incontinencia fecal.

Condición de Venta: Bajo fórmula médica.

Código ATC: No Informa.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluación farmacológica del producto de la referencia en las concentraciones de 60 mg y 120 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos fase 3 comparativos con mayor casuística y realizados a largo plazo, que permitan determinar o establecer la eficacia y seguridad del producto en el uso propuesto, teniendo en cuenta que los estudios clínicos fase 3 muestran una muy discreta diferencia con respecto al placebo.

3.1.1.3. NESINA

Expediente : 20052802
Radicado : 2012104113 / 2013013690 / 13007235
Fecha : 2013/02/12 / 2013/02/01
Interesado : Takeda S.A.S

Composición:
Cada tableta contiene 6.25 mg de Alogliptina.
Cada tableta contiene 12.5 mg de Alogliptina.
Cada tableta contiene 25 mg de Alogliptina.

Forma farmacéutica: Tabletas.

Indicaciones: Incresina (Alogliptina) está indicado para adultos con diabetes mellitus tipo 2 (T2DM) para mejorar el control glucémico:

- Como un complemento a la dieta y al ejercicio.
- Como un complemento al tratamiento con metformina cuando la dieta y el ejercicio además de la metformina no ofrecen un control glucémico 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



- Como un complemento al tratamiento con una sulfonilúrea (SU) cuando la dieta y el ejercicio además de la (SU) no ofrecen un control glucémico adecuado.
- Como un complemento al tratamiento con una tiazolidinediona (TZD) cuando la dieta y el ejercicio además de la (TZD) no ofrecen un control glucémico adecuado.
- Como un complemento al tratamiento con insulina cuando la dieta y el ejercicio además de la insulina no ofrecen un control glucémico adecuado.

Inclesina no debe ser usado en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (diabetes tipo1), o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes.

Advertencias y Precauciones: No han existido estudios clínicos que establezcan evidencia concluyente de reducción de riesgo macrovascular con Inclesina o ningún otro fármaco oral anti-diabético.

Se recomiendan dosis más bajas de Inclesina en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa. No es necesario ningún ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática moderada. Categoría B de Embarazo

No se sabe si la alogliptina sea excretada en la leche humana. Se debe tener precaución cuando administre Inclesina a mujeres lactando.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis recomendada de Inclesina es de 25 mg una vez al día, como monoterapia o como terapia en combinación. Inclesina puede ser tomado con o sin alimento.

Pacientes con Insuficiencia Renal

- Para pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina $[CrCl] \geq 50$ ml/min, que corresponde aproximadamente a los niveles de creatinina en suero de ≤ 1.7 mg/dL en hombres y ≤ 1.5 mg/dL en mujeres), no es necesario ningún ajuste de la dosis de Inclesina.
- Para pacientes con insuficiencia renal moderada ($CrCl \geq 30$ a < 50 ml/min, que corresponde aproximadamente a los niveles de creatinina en suero de > 1.7 a ≤ 3.0 mg/dL en hombres y > 1.5 a ≤ 2.5 mg/dL en mujeres), la mitad de la dosis terapéutica de Inclesina debe ser administrada (12.5 mg una vez 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



- Para pacientes con insuficiencia renal severa ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$, que corresponde aproximadamente a niveles de creatinina en suero de $> 3.0 \text{ mg/dL}$ en hombres y $> 2.5 \text{ mg/dL}$ en mujeres) o con Enfermedad Renal Terminal que requiere diálisis, un cuarto de la dosis terapéutica de Incresina debe ser administrada (6.25 mg una vez al día). Incresina puede ser administrado sin considerar el tiempo de la diálisis.

Debido a que existe una necesidad para el ajuste de dosis con base en la función renal, se recomienda la evaluación de la función renal antes del inicio de terapia con Incresina y periódicamente después de éste. La depuración de la creatinina puede ser estimada a partir de la creatinina en suero utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault.

Vía de administración: Oral.

Interacciones: La alogliptina es principalmente excretada por vía renal y el metabolismo a través del citocromo (CYP) es mínimo. No se observaron interacciones fármaco-fármaco con los sustratos de CYP o los inhibidores probados, o con fármacos excretados por vía renal.

Efectos Adversos: Prurito, exantema, dolor de cabeza, dolor abdominal, dolor faringolaríngeo, y reacciones de hipersensibilidad.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

El interesado presenta respuesta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2013001016 generado por el concepto emitido en el Acta No. 59 de 2012, numeral 3.1.1.3, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia en las concentraciones de $6,25 \text{ mg}$, $12,5 \text{ mg}$ y 25 mg .

- Evaluación Farmacológica.
- Protección de la molécula Alogliptina según decreto 2085 de 2002.
- Inserto.
- Información para prescribir Versión 01-120830.

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



recomienda aceptar el producto de la referencia en las concentraciones de 6,25 mg, 12,5 mg y 25 mg:

Composición:

Cada tableta recubierta contiene Benzoato de Alogliptina equivalente a 6.25 mg de Alogliptina.

Cada tableta recubierta contiene Benzoato de Alogliptina equivalente a 12.5 mg de Alogliptina.

Cada tableta recubierta contiene Benzoato de Alogliptina equivalente a 25 mg de Alogliptina.

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas.

Con la siguiente indicación:

La Alogliptina está indicada para adultos con diabetes mellitus tipo 2 (T2DM) para mejorar el control glucémico:

- Como un complemento a la dieta y al ejercicio.
- Como un complemento al tratamiento con metformina cuando la dieta y el ejercicio además de la metformina no ofrecen un control glucémico adecuado.
- Como un complemento al tratamiento con una sulfonilúrea (SU) cuando la dieta y el ejercicio además de la (SU) no ofrecen un control glucémico adecuado.
- Como un complemento al tratamiento con una tiazolidinediona (TZD) cuando la dieta y el ejercicio además de la (TZD) no ofrecen un control glucémico adecuado.
- Como un complemento al tratamiento con insulina cuando la dieta y el ejercicio además de la insulina no ofrecen un control glucémico adecuado.

La Alogliptina no debe ser usada en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (diabetes tipo1), o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Advertencias y Precauciones: No han existido estudios clínicos que establezcan evidencia concluyente de reducción de riesgo macrovascular con Incresina o ningún otro fármaco oral anti-diabético.

Se recomiendan dosis más bajas de Incresina en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa. No es necesario ningún ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática moderada. Categoría B de Embarazo

No se sabe si la Alogliptina sea excretada en la leche humana. Se debe tener precaución cuando administre Alogliptina a mujeres lactando.

Debido a que existe una necesidad para el ajuste de dosis con base en la función renal, se recomienda la evaluación de la función renal antes del inicio de terapia con Alogliptina y periódicamente después de éste. La depuración de la creatinina puede ser estimada a partir de la creatinina en suero utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault.

Vía de administración: Oral.

Interacciones: La Alogliptina es principalmente excretada por vía renal y el metabolismo a través del citocromo (CYP) es mínimo. No se observaron interacciones fármaco-fármaco con los sustratos de CYP o los inhibidores probados, o con fármacos excretados por vía renal.

Efectos Adversos: Prurito, exantema, dolor de cabeza, dolor abdominal, dolor faringolaríngeo, y reacciones de hipersensibilidad.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

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

Se recomienda aceptar la Información para prescribir Versión 01-120830 y el Inserto allegado bajo el radicado 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.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
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**

3.1.1.4. GIOTRIF®

Expediente : 20052913
Radicado : 2012105339 / 2013016569 / 13012054
Fecha : 2013/02/18 / 2013/02/15
Interesado : Boehringer Ingelheim S. A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 20 mg de afatinib base.
Cada tableta recubierta contiene 30 mg de afatinib base.
Cada tableta recubierta contiene 40 mg de afatinib base.
Cada tableta recubierta contiene 50 mg de afatinib base.

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas de administración oral.

Indicaciones: Giotrif® está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) localmente avanzado o metastásico con mutación (ES) del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al afatinib o a cualquiera de los componentes del medicamento.

Advertencias y Precauciones:

Mutaciones del EGFR:

Al evaluar las mutaciones del EGFR es importante emplear una metodología bien validada y robusta para evitar determinaciones falsamente negativas o falsamente positivas.

Diarrea:

La diarrea es un evento adverso frecuente con el uso de afatinib. La diarrea puede causar deshidratación con o sin insuficiencia renal, que en raras ocasiones se ha traducido en resultados fatales. La diarrea se produjo normalmente dentro de las primeras 2 semanas de tratamiento. Se recomienda iniciar un manejo proactivo de la diarrea para prevenir la deshidratación.

Eventos adversos cutáneos:

Se ha informado la ocurrencia de rash / acné durante el tratamiento. En general, se manifiesta como una erupción eritematosa leve o moderada y una

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



erupción acneiforme, que puede ocurrir o empeorar en las zonas expuestas al sol. Se recomienda el uso de protección anti-solar.

Lactosa:

Este producto contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Uso pediátrico:

La seguridad y la eficacia de afatinib en menores de 18 años no han sido estudiadas. Por lo tanto su uso no es recomendable en niños o adolescentes.

Mujeres, bajo peso y deterioro renal subyacente:

Se ha observado una mayor exposición a afatinib en pacientes de sexo femenino, pacientes con un peso corporal más bajo y aquellos con un deterioro renal subyacente. Esto podría resultar en un mayor riesgo de desarrollar eventos adversos tales como diarrea, rash / acné y estomatitis. Un seguimiento más detallado se recomienda en pacientes con estos factores de riesgo.

Insuficiencia hepática:

La exposición a afatinib no cambia significativamente en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) o moderada (Child Pugh B) por lo tanto no se requiere de ajustes a la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. El uso de afatinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C) y su uso en esta población, no se recomienda.

Insuficiencia renal:

Afatinib no ha sido estudiado específicamente en sujetos con insuficiencia renal, sin embargo los datos obtenidos sobre la extensión de su depuración renal permiten afirmar que no es necesario realizar ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se recomienda el tratamiento con afatinib en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml / min).

Dosificación y Grupo Etario: Pacientes adultos, para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), la dosis recomendada de afatinib es de 40 mg por vía oral, una vez al día, cuando se usa como tratamiento de primera línea o en pacientes no tratados previamente con un EGFR TKI.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
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 los pacientes con CPNM que recibieron tratamiento previo con un EGFR TKI, la dosis recomendada de afatinib es de 50 mg por vía oral una vez al día.

Es posible reducir la dosis (basado en la gravedad y en la duración de los eventos adversos relacionados con el tratamiento) a una dosis mínima de afatinib de 20 mg una vez al día.

Existe la opción de incrementar la dosis a 50 mg una vez al día, en aquellos pacientes no tratados previamente con EGFR TKI's y que toleren bien la dosis de afatinib de 40 mg.

Vía de administración: Oral.

Interacciones: El afatinib se excreta en su mayoría de forma inalterada y su dependencia de las enzimas CYP450 para su metabolismo es insignificante. Por lo tanto no se espera que existan interacciones con fármacos metabolizados por esta u otras enzimas metabólicas. Por otra parte, afatinib no inhibe ni induce las enzimas del CYP450 por lo que resulta poco probable que se produzcan interacciones con otros fármacos que sí son sus sustratos.

La administración simultánea de ritonavir con afatinib puede incrementar la exposición sistémica (ABC) del afatinib en un 47,6%, sin que se afecte el Tmax. El uso simultáneo de afatinib con los inhibidores potentes de la glicoproteína P (gp-P) puede conducir a una mayor exposición a afatinib por lo que debe utilizarse con precaución. No existe ninguna interacción clínicamente relevante con los alimentos.

Efectos Adversos:

Diarrea.

Rash / acné.

Estomatitis.

Alteraciones de las uñas.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2013001020 generado por el concepto emitido en el Acta No. 59 de 2012, numeral 3.1.1.1, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para 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



producto de la referencia en las concentraciones de 20 mg, 30 mg, 40 mg y 50 mg.

- Evaluación Farmacológica.
- Protección a la información no divulgada de la nueva entidad química según decreto 2085 de 2002.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información aportada por el interesado es insuficiente tanto en seguridad como en efectividad, por lo anterior la Sala recomienda no aprobar producto de la referencia.

3.1.1.5. MEPACT

Expediente : 20052480
Radicado : 2012100506 / 2013017602 / 13012835
Fecha : 2013/02/20 / 2013/02/19
Interesado : Takeda S.A.S.

Composición: Cada frasco contiene 4 mg de polvo para suspensión, la solución reconstituida contiene 0,08 mg / mL de mifamurtida.

Forma farmacéutica: Polvo para suspensión para perfusión.

Indicaciones: Mepact está indicado en niños, adolescentes y adultos jóvenes para el tratamiento del osteosarcoma de alto grado resecable no metastásico después de una resección quirúrgica macroscópicamente completa. Se utiliza en combinación con quimioterapia postoperatoria combinada.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Uso simultáneo con ciclosporina, antiinflamatorios esteroideos u otros inhibidores de la calcineurina. Uso simultáneo con antiinflamatorios no esteroideos en altas dosis (AINE, inhibidores de la ciclooxigenasa).

Precauciones y Advertencias:

Mepact no está recomendado para su uso en niños menores de 2 años

Mepact no debe utilizarse durante el embarazo, ni en mujeres que no utilicen un método anticonceptivo eficaz.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
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 decisión de continuar o suspender el periodo de lactancia o de continuar o suspender el tratamiento con Mepact debe tomarse teniendo en cuenta los efectos beneficiosos de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con Mepact para la madre.

En pacientes con antecedentes de asma u otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, debe considerarse la administración de broncodilatadores con carácter profiláctico.

La administración de Mepact se asoció frecuentemente con neutropenia transitoria, generalmente cuando se utilizó en combinación con quimioterapia. Deben vigilarse y controlarse adecuadamente los episodios de fiebre neutropénica. Mepact puede administrarse durante períodos de neutropenia, pero la fiebre posterior atribuida al tratamiento debe vigilarse estrechamente. Cuando la fiebre o los escalofríos persistan durante más de 8 horas después de la administración de Mepact debe tenerse en cuenta una posible sepsis.

Debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedades autoinmunes, inflamatorias u otras enfermedades relacionadas con el colágeno.

Los pacientes con antecedentes de trombosis venosa, hipertensión de Grado 4 o trastornos cardiovasculares inestables deben vigilarse estrechamente durante la administración de Mepact. Si los síntomas persisten o empeoran, debe retrasarse o interrumpirse la administración.

Se han asociado reacciones alérgicas ocasionales con el tratamiento de Mepact, como xantema y dificultad para respirar.

Se han establecido la seguridad y la eficacia en estudios realizados en pacientes de 2 a 30 años tras la diagnosis inicial.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis recomendada de mifamurtida es de 2 mg/m² de superficie corporal para todos los pacientes. Debe administrarse como terapia adyuvante después de la resección: Durante las 12 primeras semanas se administrará dos veces por semana, con al menos 3 días de diferencia, y en las 24 semanas posteriores se administrará una vez a la semana, con un total de 48 infusiones en 36 semanas.

Vía de administración: 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



Interacciones: El uso de Mepact en combinación con ciclosporina u otros inhibidores de la calcineurina está contraindicado debido a su supuesto efecto sobre los macrófagos esplénicos y la función fagocítica mononuclear

Asimismo, se ha demostrado in vitro que los AINE en altas dosis (inhibidores de la ciclooxigenasa) pueden bloquear el efecto de activación de los macrófagos que tiene la mifamurtida liposomal. Por consiguiente, el uso de AINE en altas dosis está contraindicado.

Puesto que la mifamurtida actúa por estimulación del sistema inmune, debe evitarse el uso crónico o rutinario de los corticosteroides durante el tratamiento con Mepact. Debe evitarse el uso de dexametasona como antiemético.

Efectos Adversos: Se han notificado casos de anemia con más frecuencia cuando Mepact se utiliza conjuntamente con agentes quimioterapéuticos. Otros efectos adversos son: Cefalea, anorexia, mareo, taquicardia leve o moderada, hipertensión, hipotensión, disnea, tos, taquipnea, estreñimiento, dolor abdominal, hiperhidrosis, mialgia, dolor de espalda, dolor de extremidades, escalofríos, fiebre, fatiga, hipotermia, malestar general, astenia y dolor torácico.

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 concepto emitido en el Acta No. 59 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.

- Evaluación Farmacológica.
- Protección de datos para la molécula Mifamurtida según decreto 2085 de 2002
- Inserto.
- Información para prescribir versión 01-120815.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 59 de 2012, numeral 3.1.1.4., recomienda aprobar el producto de la referencia:

Composición: Cada frasco contiene 4 mg de polvo para suspensión, la solución reconstituida contiene 0,08 mg / mL de Mifamurtida.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
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 suspensión para perfusión.

Indicaciones: Mepact está indicado en niños, adolescentes y adultos jóvenes para el tratamiento del osteosarcoma de alto grado resecable no metastásico después de una resección quirúrgica macroscópicamente completa. Se utiliza en combinación con quimioterapia postoperatoria combinada.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Uso simultáneo con ciclosporina, antiinflamatorios esteroideos u otros inhibidores de la calcineurina. Uso simultáneo con antiinflamatorios no esteroideos en altas dosis (AINE, inhibidores de la ciclooxigenasa). Mepact no debe utilizarse durante el embarazo, ni en mujeres que no utilicen un método anticonceptivo eficaz.

Precauciones y Advertencias:

Mepact no está recomendado para su uso en niños menores de 2 años.

La decisión de continuar o suspender el periodo de lactancia o de continuar o suspender el tratamiento con Mepact debe tomarse teniendo en cuenta los efectos beneficiosos de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con Mepact para la madre.

En pacientes con antecedentes de asma u otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, debe considerarse la administración de broncodilatadores con carácter profiláctico.

La administración de Mepact se asoció frecuentemente con neutropenia transitoria, generalmente cuando se utilizó en combinación con quimioterapia. Deben vigilarse y controlarse adecuadamente los episodios de fiebre neutropénica. Mepact puede administrarse durante periodos de neutropenia, pero la fiebre posterior atribuida al tratamiento debe vigilarse estrechamente. Cuando la fiebre o los escalofríos persistan durante más de 8 horas después de la administración de Mepact debe tenerse en cuenta una posible sepsis.

Debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedades autoinmunes, inflamatorias u otras enfermedades relacionadas con el colágeno.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Los pacientes con antecedentes de trombosis venosa, hipertensión de Grado 4 o trastornos cardiovasculares inestables deben vigilarse estrechamente durante la administración de Mepact. Si los síntomas persisten o empeoran, debe retrasarse o interrumpirse la administración.

Se han asociado reacciones alérgicas ocasionales con el tratamiento de Mepact, como xantema y dificultad para respirar.

Se han establecido la seguridad y la eficacia en estudios realizados en pacientes de 2 a 30 años tras la diagnosis inicial.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis recomendada de mifamurtida es de 2 mg/m² de superficie corporal para todos los pacientes. Debe administrarse como terapia adyuvante después de la resección: Durante las 12 primeras semanas se administrará dos veces por semana, con al menos 3 días de diferencia, y en las 24 semanas posteriores se administrará una vez a la semana, con un total de 48 infusiones en 36 semanas.

Vía de administración: Intravenosa.

Interacciones: El uso de Mepact en combinación con ciclosporina u otros inhibidores de la calcineurina está contraindicado debido a su supuesto efecto sobre los macrófagos esplénicos y la función fagocítica mononuclear

Asimismo, se ha demostrado in vitro que los AINE en altas dosis (inhibidores de la cicloxigenasa) pueden bloquear el efecto de activación de los macrófagos que tiene la mifamurtida liposomal. Por consiguiente, el uso de AINE en altas dosis está contraindicado.

Puesto que la mifamurtida actúa por estimulación del sistema inmune, debe evitarse el uso crónico o rutinario de los corticosteroides durante el tratamiento con Mepact. Debe evitarse el uso de dexametasona como antiemético.

Efectos Adversos: Se han notificado casos de anemia con más frecuencia cuando Mepact se utiliza conjuntamente con agentes quimioterapéuticos. Otros efectos adversos son: Cefalea, anorexia, mareo, taquicardia leve o moderada, hipertensión, hipotensión, disnea, tos, taquipnea,

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



estreñimiento, dolor abdominal, hiperhidrosis, mialgia, dolor de espalda, dolor de extremidades, escalofríos, fiebre, fatiga, hipotermia, malestar general, astenia y dolor torácico.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

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

Debe allegar inserto e Información para prescribir corregida en el sentido de incluir la frase: “Mepact no debe utilizarse durante el embarazo, ni en mujeres que no utilicen un método anticonceptivo eficaz” explícitamente en las contraindicaciones del producto y no solo en las precauciones del mismo.

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. ADCETRIS

Expediente : 20058697
Radicado : 2013012956
Fecha : 2013/02/21
Interesado : Takeda S.A.S.

Composición: Cada vial contiene 50 mg de Brentuximab Vedotin.

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable para infusión.

Indicaciones: Tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin recurrente o refractario. Tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico recurrente o refractario.

Contraindicaciones: Está contraindicado su uso en combinación con Bleomicina debido a que puede causar toxicidad pulmonar.

Precauciones:

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Aparición o empeoramiento de signos neurológicos, cognitivos o de comportamiento pueden sugerir leuco encefalopatía multifocal (LMP).
- Debe vigilarse atentamente a los pacientes durante el tratamiento en busca de posibles infecciones graves y oportunistas
- Se han notificado reacciones relacionadas con la infusión (RRP) inmediatas y retardadas, así como anafilaxia, si ocurre la perfusión debe interrumpirse e instaurar el manejo médico adecuado.
- Síndrome de lisis tumoral.
- Neuropatía periférica
- Neutropenia
- Stevens-Johnson síndrome
- Adcetris puede causar daño al feto al ser administrado en pacientes en embarazo.

Advertencias: No Informa.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis recomendada es de 1,8 mg/kg, administrados en perfusión intravenosa a lo largo de 30 minutos cada 3 semanas.

Si el paciente pesa más de 100 kg, la dosis debe calcularse basándose en un peso de 100 kg.

No se han establecido aún la seguridad y la eficacia en niños menores de 18 años, mayores de 65 años y en insuficiencia renal y hepática.

Vía de Administración: Intravenosa.

Interacciones: La administración concomitante de brentuximab vedotin con inhibidores potentes de la CYP3A4 deben ser estrechamente monitoreados en caso de eventos adversos. En la administración concomitante con inductores de CYP3A4 no se espera impacto en la seguridad y eficacia. Adcetris no se espera que altere la exposición a los fármacos que son metabolizados por las enzimas CYP3A4.

Efectos Adversos:

- Las reacciones adversas graves al medicamento fueron neutropenia, trombocitopenia, estreñimiento, diarrea, vómitos, pirexia, neuropatía motora periférica y neuropatía sensitiva periférica, polineuropatía desmielinizante, síndrome de lisis tumoral y síndrome de Stevens-Johnson.
- Las reacciones adversas observadas con más frecuencia en los pacientes que recibían este tratamiento fueron: neuropatía sensitiva periférica,

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



cansancio, náuseas, diarrea, neutropenia, fiebre, vómitos, infección respiratoria del tracto superior y tos

- Las reacciones adversas relacionadas con la infusión fueron: escalofríos, náuseas, disnea, prurito y tos.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

Código ATC: L01XC12.

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.
- Protección de la molécula Brentuximab Vedotin según decreto 2085 de 2002.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera pertinente esperar los resultados de los estudios fase 3 en curso, para el producto de la referencia.

3.1.1.7. SEEBRIN BREEZHALER

Expediente : 20052116
Radicado : 2012096332 / 2013021996
Fecha : 2013/03/01
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

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

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2013001293 generado por el concepto emitido en el Acta No. 52 de 2012, numeral 3.1.1.5.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, informa al interesado que se dio respuesta a su solicitud mediante Acta No. 08 de 2013, numeral 3.1.1.7.

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



3.1.1.8. REPAFET

Expediente : 20051756
Radicado : 2012092637 / 2013028386
Fecha : 2013/03/18
Interesado : Aulen Pharma S.A.

Composición: Cada tableta contiene 10 mg de rupatadina fumarato.

Forma farmacéutica: Tabletas.

Indicaciones: Tratamiento sintomático de:

- Rinitis alérgica: Estornudos, rinorrea, ojos irritados con lagrimeo, prurito en nariz, paladar y garganta.
- Urticaria crónica idiopática: Erupción y eritema cutáneo con prurito intenso.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a rupatadina o a alguno de los excipientes.

Precauciones y Advertencias: No se recomienda la administración de rupatadina con jugo de toronja.

Los efectos cardiacos de rupatadina se evaluaron en un estudio sobre el intervalo QT/QTc. Dosis de hasta 10 veces la dosis terapéutica de rupatadina no produjeron ningún efecto negativo en el ECG y por lo tanto no se esperan alteraciones cardíacas. Sin embargo, rupatadina debe utilizarse con precaución en pacientes con prolongación del intervalo QT, hipocaliemia, así como en pacientes con condiciones pro-arritmicas tales como bradicardia clínicamente relevante o isquemia miocárdica aguda.

Rupatadina 10 mg debe utilizarse con precaución en pacientes ancianos (más de 65 años). Aunque en los ensayos clínicos realizados no se observaron diferencias en la eficacia o seguridad, debido al bajo número de pacientes ancianos incluidos, no puede excluirse una mayor sensibilidad en algunos individuos.

Debido a que rupatadina 10 mg contiene lactosa monohidrato, los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Debe de administrarse con precaución en pacientes que presenten patología hepática, renal y cardíaca.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: Una dosis única de 10 mg de rupatadina no tuvo influencia alguna sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, el paciente deberá tener precaución al conducir o manejar maquinaria, hasta que no se establezca cómo le puede afectar la toma de rupatadina de forma individual.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis recomendada es de 10 mg (un comprimido) una vez al día, con o sin alimento.
En adultos y adolescentes (mayores de 12 años).

Vía de administración: Oral.

Interacciones:

Ketoconazol o eritromicina: La administración concomitante de 20 mg de rupatadina y ketoconazol o eritromicina aumenta 10 veces y 2-3 veces respectivamente la exposición sistémica a rupatadina. Estas modificaciones no se acompañaron de efectos en el intervalo QT ni se asociaron con un aumento de las reacciones adversas en comparación con los fármacos administrados por separado. No obstante, rupatadina debería utilizarse con precaución cuando se administre conjuntamente con estos fármacos u otros inhibidores del isoenzima CYP3A4.

Hay que extremar las precauciones en los pacientes que estén recibiendo inhibidores del citocromo P450 tales como diltiazem, nicardipina, verapamilo, nifedipina, clorpromazina, propafenona, warfarina, nifedipina, terfenadina y carbamacepina.

Jugo de toronja: La administración concomitante con jugo de toronja aumentó 3,5 veces la exposición sistémica a rupatadina, por lo que no se recomienda que se coadministren.

Alcohol: La administración concomitante de alcohol y 10 mg de rupatadina produjo efectos marginales en algunas pruebas de la función psicomotora que no fueron significativamente distintos a los efectos producidos por la ingesta de alcohol solo. Con una dosis de 20 mg de rupatadina se observó un incremento de los efectos producidos por el alcohol.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Depresores del Sistema Nervioso Central (SNC): Como ocurre con otros antihistamínicos, no puede excluirse la interacción con fármacos depresores del Sistema Nervioso Central.

Estatinas: En los estudios clínicos se reportaron rara vez casos de aumento asintomático de CPK con rupertadina. El riesgo de interacción con estatinas, algunas de las cuales se metabolizan también por el citocromo P450 isoenzima CYP3A4, es desconocido. Por tanto, rupertadina debería utilizarse con precaución cuando se administre conjuntamente con estatinas.

Efectos Adversos: En los estudios clínicos rupertadina 10 mg se administró a más de 2025 pacientes, de los cuales 120 recibieron rupertadina durante al menos 1 año. Las reacciones adversas más frecuentes en los estudios clínicos controlados fueron somnolencia (9,5%), cefalea (6,9%) y fatiga (3,2%).

La mayoría de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos fueron de leves a moderadas y normalmente no fue necesaria la interrupción del tratamiento. Las frecuencias se resumen en la siguiente tabla:

Clasificación Órgano / sistema	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)
Exploraciones complementarias		Aumento de la creatinfosfocinasa en sangre, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, pruebas de la función hepática anormales, aumento de peso
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, cefalea, vértigo	Trastorno de la atención
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Epistaxis, sequedad nasal, faringitis, tos, sequedad de garganta, dolor faringolaríngeo, rinitis
Trastornos gastrointestinales	Sequedad de boca	Náusea, dolor en la zona superior del abdomen, diarrea, dispepsia, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
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 músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda, artralgia, mialgia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Aumento del apetito
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga, astenia	Sed, malestar, pirexia
Trastornos psiquiátricos		Irritabilidad

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Código ATC: R06AX28.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2013000005 generado por el concepto emitido en el Acta No. 52 de 2012, numeral 3.1.1.3, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica.
- Protección de datos según decreto 2085 de 2002.

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

Composición: Cada tableta contiene 10 mg de rupatadina fumarato.

Forma farmacéutica: Tableta.

Indicación: Rinitis Alérgica.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a rupatadina o a alguno de los excipientes.

Precauciones y Advertencias: No se recomienda la administración de rupatadina con jugo de toronja.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
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 efectos cardíacos de rupatadina se evaluaron en un estudio sobre el intervalo QT/QTc. Dosis de hasta 10 veces la dosis terapéutica de rupatadina no produjeron ningún efecto negativo en el ECG y por lo tanto no se esperan alteraciones cardíacas. Sin embargo, rupatadina debe utilizarse con precaución en pacientes con prolongación del intervalo QT, hipocaliemia, así como en pacientes con condiciones pro-arritmicas tales como bradicardia clínicamente relevante o isquemia miocárdica aguda.

Rupatadina 10 mg debe utilizarse con precaución en pacientes ancianos (más de 65 años). Aunque en los ensayos clínicos realizados no se observaron diferencias en la eficacia o seguridad, debido al bajo número de pacientes ancianos incluidos, no puede excluirse una mayor sensibilidad en algunos individuos.

Debido a que rupatadina 10 mg contiene lactosa monohidrato, los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Debe de administrarse con precaución en pacientes que presenten patología hepática, renal y cardíaca.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: Una dosis única de 10 mg de rupatadina no tuvo influencia alguna sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, el paciente deberá tener precaución al conducir o manejar maquinaria, hasta que no se establezca cómo le puede afectar la toma de rupatadina de forma individual.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis recomendada es de 10 mg (un comprimido) una vez al día, con o sin alimento.
En adultos y adolescentes (mayores de 12 años).

Vía de administración: Oral.

Interacciones:

Ketoconazol o eritromicina: La administración concomitante de 20 mg de rupatadina y ketoconazol o eritromicina aumenta 10 veces y 2-3 veces respectivamente la exposición sistémica a rupatadina. Estas modificaciones no se acompañaron de efectos en el intervalo QT ni se

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



asociaron con un aumento de las reacciones adversas en comparación con los fármacos administrados por separado. No obstante, rupatadina debería utilizarse con precaución cuando se administre conjuntamente con estos fármacos u otros inhibidores del isoenzima CYP3A4.

Hay que extremar las precauciones en los pacientes que estén recibiendo inhibidores del citocromo P450 tales como diltiazem, nicardipina, verapamilo, nifedipina, clorpramazina, propafenona, warfarina, nifedipina, terfenadina y carbamazepina.

Jugo de toronja: La administración concomitante con jugo de toronja aumentó 3,5 veces la exposición sistémica a rupatadina, por lo que no se recomienda que se coadministren.

Alcohol: La administración concomitante de alcohol y 10 mg de rupatadina produjo efectos marginales en algunas pruebas de la función psicomotora que no fueron significativamente distintos a los efectos producidos por la ingesta de alcohol solo. Con una dosis de 20 mg de rupatadina se observó un incremento de los efectos producidos por el alcohol.

Depresores del Sistema Nervioso Central (SNC): Como ocurre con otros antihistamínicos, no puede excluirse la interacción con fármacos depresores del Sistema Nervioso Central.

Estatinas: En los estudios clínicos se reportaron rara vez casos de aumento asintomático de CPK con rupatadina. El riesgo de interacción con estatinas, algunas de las cuales se metabolizan también por el citocromo P450 isoenzima CYP3A4, es desconocido. Por tanto, rupatadina debería utilizarse con precaución cuando se administre conjuntamente con estatinas.

Efectos Adversos: En los estudios clínicos rupatadina 10 mg se administró a más de 2025 pacientes, de los cuales 120 recibieron rupatadina durante al menos 1 año. Las reacciones adversas más frecuentes en los estudios clínicos controlados fueron somnolencia (9,5%), cefalea (6,9%) y fatiga (3,2%).

La mayoría de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos fueron de leves a moderadas y normalmente no fue necesaria la interrupción del tratamiento. Las frecuencias se resumen en la siguiente 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

Clasificación Órgano / sistema	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)
Exploraciones complementarias		Aumento de la creatinfosfocinasa en sangre, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, pruebas de la función hepática anormales, aumento de peso
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, cefalea, vértigo	Trastorno de la atención
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Epistaxis, sequedad nasal, faringitis, tos, sequedad de garganta, dolor faringolaríngeo, rinitis
Trastornos gastrointestinales	Sequedad de boca	Náusea, dolor en la zona superior del abdomen, diarrea, dispepsia, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda, artralgia, mialgia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Aumento del apetito
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga, astenia	Sed, malestar, pirexia
Trastornos psiquiátricos		Irritabilidad

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 3.0.0.0.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



Se declara el principio activo RUPATADINA 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.

No se acepta la indicación en urticaria crónica idiopática dado que no hay soporte con estudios clínicos controlados.

3.1.1.9. EGRIFTA

Expediente : 20046193
Radicado : 13023403
Fecha : 2013/03/21
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada vial contiene tesamorelina acetato equivalente a 2 mg de tesamorelina.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución inyectable.

Indicaciones: Egrifta® está indicado para reducir el exceso de grasa abdominal en pacientes infectados con VIH que padecen lipodistrofia.

Contraindicaciones:

Ruptura del eje hipotalámico hipofisario, debido a una hipofisectomía, hipopituitarismo, historial de tumores / cirugía en la glándula pituitaria, radiación en la cabeza o traumatismo en la cabeza.

Tumor maligno activo (recién diagnosticado o recurrente).

Embarazo.

Lactancia.

Hipersensibilidad a la tesamorelina o al manitol.

Población pediátrica.

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad.

Pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad en pacientes tratados con Egrifta®. Estas reacciones incluyen prurito, eritema, enrojecimiento, urticaria y

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
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 erupciones cutáneas. En casos de sospecha de reacciones de hipersensibilidad, a los pacientes se les debe aconsejar discontinuar el tratamiento de inmediato y buscar atención médica oportuna.

Neoplasias

Egrifta® induce la liberación de la hormona de crecimiento endógena, un factor de crecimiento conocido. Por lo tanto, los pacientes con tumores malignos activos no deben ser tratados con Egrifta®. Cualquier tumor maligno previamente existente debe estar inactivo y su tratamiento debe haber sido completado antes de iniciar la terapia con Egrifta®.

Para pacientes con historial de tumores malignos tratados y estables, la terapia deberá iniciarse únicamente después de una evaluación cuidadosa del beneficio potencial del tratamiento en relación con el riesgo de una reactivación del tumor maligno subyacente.

Para pacientes con un historial de neoplasias no malignas, la terapia con Egrifta® deberá iniciarse después de una evaluación cuidadosa del beneficio potencial del tratamiento.

Además, la decisión de iniciar la terapia debe ser tomada en consideración de manera cuidadosa en base al creciente riesgo latente de tumores malignos en pacientes VIH positivos.

IGF - 1

Egrifta® estimula la producción de la hormona de crecimiento y aumenta el Factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1 por sus siglas en inglés) en el suero. Dado que el IGF-1 es un factor de crecimiento y se desconoce el efecto de las elevaciones prolongadas en los niveles de IGF-1 durante el desarrollo o avance de tumores malignos, los niveles de IGF-1 deben monitorearse durante la terapia.

Glucosa

El tratamiento con Egrifta® puede dar como resultado una intolerancia a la glucosa. Deben tomarse precauciones al tratar a pacientes VIH positivos que padecen lipodistrofia con Tesamorelina en el caso de que desarrollen intolerancia a la glucosa o diabetes.

No se cuenta con evidencia de los efectos de Egrifta® en sujetos con diabetes bajo tratamiento con anti-diabéticos.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Retención de fluidos

La retención de fluidos puede ocurrir durante la terapia con Egrifta® piensa que está relacionada con la inducción de la secreción de la hormona de crecimiento. Se manifiesta como un aumento en la turgencia del tejido y una molestia musculoesquelética que da como resultado una variedad de casos adversos (por ejemplo, edema, artralgia, síndrome del túnel carpiano) que son ya sea transitorios o se resuelven al discontinuar el tratamiento.

Reacciones en el sitio de la inyección

El tratamiento con Egrifta® puede asociarse con reacciones en el sitio de la inyección, incluyendo eritema, prurito, dolor, irritación y hematomas en el sitio de la inyección. Con la finalidad de reducir la incidencia de reacciones en el sitio de la inyección, se recomienda alternar el sitio de la inyección a diferentes áreas del abdomen.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos

Dosis: La dosis recomendada de Egrifta® es de 2 mg inyectados de manera subcutánea una vez al día, de preferencia en la mañana.

Si se olvida una dosis, la siguiente dosis deberá aplicarse en la hora programada. La dosis olvidada no debe ser aplicada.

El producto debe administrarse de inmediato después de la reconstitución.

Las jeringas y las agujas necesarias para la administración del producto deben utilizarse sólo una vez.

Hecha la mezcla, Egrifta® debe utilizarse de inmediato y desechar cualquier porción de no utilizada.

No almacenar la mezcla.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 59 de 2012, numeral 3.1.1.2., para continuar con el trámite de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva entidad química.
- Protección de datos según el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Tesamorelina V1 Sept.2011.
- Información para prescribir Tesamorelina V1 Sept.2011.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
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 informa al interesado que mediante Acta 59 de 2012, numeral 3.1.1.2., se recomendó negar el producto de la referencia y de acuerdo con la normatividad sanitaria vigente, solo procede ante su solicitud el recurso de reposición.

3.1.1.10. AUBAGIO®

Expediente : 20056290
Radicado : 13023677 / 13025396
Fecha : 2013/03/22 y 2013/04/02
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

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



triplicaba en dos ocasiones el ULN. Los niveles de transaminasa sérica volvieron a la normalidad en un plazo de aproximadamente 2 meses luego de interrumpir la administración de Aubagio.

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

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Infecciones

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

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

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Procedimiento de eliminación

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

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



disminución de aproximadamente 40 % en la exposición a la teriflunomida. La rifampina y otros inductores de transportadores conocidos y potentes de CYP 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_{máx}) 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_{máx} 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_{máx} media y en el AUC₀₋₂₄ del etinilestradiol (1,58 y 1,54 veces, respectivamente), y en la C_{máx} 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_{máx} 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

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



durante el tratamiento con teriflunomida, debido a que podría ocasionar la disminución de la eficacia de estos fármacos.

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 %)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
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 (%)		
Ciática	10 (2,8 %)	4 (1,1 %)
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 %)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
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 (%)		
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		
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



	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 presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 08 de 2013, numeral 3.1.1.11, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia en las concentraciones de 50 µg, 75 µg y 100 µg.

- Evaluación farmacológica.
- Declaración de nueva entidad química y protección de datos 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



- Inserto versión CCDS-v. 1.0.

Mediante radicado número 13025396 el interesado allega notificación de la opinión positiva recibida por el CHMP de la Unión Europea para el producto de la referencia en el tratamiento de Esclerosis Múltiple recidivante-remitente.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora y dado que le interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 08 de 2013, numeral 3.1.1.11., recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la información relacionada a continuación:

Composición: Cada tableta contiene 14 mg de teriflunamida.

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicación: Pacientes con esclerosis múltiple recidivante.

Contraindicaciones: Aubagio está contraindicado en pacientes que padezcan:

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

Precauciones y advertencias:

Advertencias:

Efectos Hepáticos.

Se han observado aumentos de las enzimas hepáticas en pacientes que reciben Aubagio. Durante los ensayos controlados con placebo, se produjo un aumento de 3 veces el límite máximo normal (upper limit of normal, ULN) o un aumento mayor de las transaminasas hepáticas (ALT) en el 6,1 % de los pacientes tratados con 14 mg de teriflunomida y en el 6,2 % de los pacientes que recibían placebo. Se produjeron aumentos de 5 veces el ULN (ALT) o más en el 2,6 % de los pacientes que recibían Aubagio y en el 2,2 % de los pacientes que recibían placebo.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Principalmente, estos aumentos se produjeron en el primer año de tratamiento. En los ensayos clínicos, se interrumpió la administración de teriflunomida en los casos en que el aumento de ALT triplicaba en dos ocasiones el ULN. Los niveles de transaminasa sérica volvieron a la normalidad en un plazo de aproximadamente 2 meses luego de interrumpir la administración de Aubagio.

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
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 en la presión arterial

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

Infecciones

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

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

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Terapias inmunosupresoras y terapias moduladoras inmunitarias

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

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

Procedimiento de eliminación

La teriflunomida se elimina lentamente del plasma. Si así se desea, la eliminación puede acelerarse con cualquiera de los siguientes procedimientos:

Administración de colestiramina, 4 g u 8 g cada 8 horas durante 11 días. O bien, 50 g de polvo de carbón activado administrados por vía oral cada 12 horas durante 11 días (no es necesario que los días sean consecutivos, a 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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
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 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 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_{máx}) 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.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
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 CYP3A: midazolam

Hubo un aumento en la $C_{\text{máx}}$ 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 $C_{\text{máx}}$ media y en el AUC₀₋₂₄ del etinilestradiol (1,58 y 1,54 veces, respectivamente), y en la $C_{\text{máx}}$ 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 $C_{\text{máx}}$ 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.

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
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 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 $\geq 10\%$, 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 recurrente (EMR).

El estudio EFC6049/TEMSO 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/TEMSO (que se produjeron en $\geq 1\%$ de los pacientes y que se informaron en el grupo de 14 mg de teriflunomida a una tasa $\geq 1\%$ mayor que la del placebo)

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
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 14 mg	Placebo
CATEGORÍA DE SISTEMA CORPORAL PRIMARIA	(n = 358)	(n = 360)
Término preferido n (%)		
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 %)
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		

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
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 14 mg (n = 358)	Placebo (n = 360)
CATEGORÍA DE SISTEMA CORPORAL PRIMARIA Término preferido n (%)		
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		
Dolor	7 (2,0 %)	2 (0,6 %)
Exploraciones complementarias		
Aumento de la alanina aminotransferasa	51 (14,2 %)	24 (6,7 %)

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

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

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.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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.

Norma farmacológica: 19.18.0.0.N100

El interesado debe allegar Inserto ajustado a lo establecido en el presente concepto.

La 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.

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.

3.1.1.11. PERJETA

Expediente : 20060320
Radicado : 2013031442
Fecha : 2013/03/22
Interesado : Productos Roche S.A

Composición: Cada 14 mL contiene 420 mg de Pertuzumab.

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones: Perjeta (pertuzumab) está indicado en combinación con Herceptin y docetaxel para pacientes con cáncer de mama HER2-positivo metastásico o localmente recidivante irresecable que no hayan recibido previamente tratamiento o que hayan recaído tras un tratamiento adyuvante.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
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: Perjeta está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a pertuzumab o a cualquiera de sus excipientes

Precauciones y Advertencias: Disfunción ventricular izquierda: Se han notificado casos de reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) con fármacos que inhiben la actividad de HER2, incluido Perjeta. En el ensayo fundamental CLEOPATRA, el uso de Perjeta junto a Herceptin y docetaxel no se asoció con un aumento de la incidencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI) ni una disminución de la FEVI en comparación con placebo en combinación con Herceptin y docetaxel. No obstante, los pacientes que han recibido anteriormente antraciclinas o radioterapia en la zona torácica pueden correr un mayor riesgo de disminución de la FEVI.

No se ha estudiado el uso de Perjeta en pacientes con: FEVI anterior al tratamiento $\geq 50\%$; antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC); disminución de la FEVI a $< 50\%$ durante el tratamiento adyuvante anterior con Herceptin; enfermedades que puedan afectar a la función ventricular izquierda, como la hipertensión arterial no controlada, el infarto de miocardio reciente, arritmias cardíacas graves que requieran tratamiento o exposición acumulada a las antraciclinas hasta $> 360 \text{ mg/m}^2$ de doxorubicina o su equivalente. Se debe evaluar la FEVI antes de iniciar el tratamiento con Perjeta y a intervalos regulares durante el tratamiento (por ejemplo, trimestralmente) a fin de comprobar si la FEVI se encuentra dentro de los límites normales del centro. Si la FEVI es $< 40\%$ o del $40\%-45\%$ y se asocia con una disminución ≥ 10 puntos del valor anterior al tratamiento, se interrumpirá la administración de Perjeta y Herceptin y se volverá a evaluar la FEVI en un plazo de 3 semanas aproximadamente. Si en ese plazo no ha mejorado la FEVI, o ha disminuido aún más, se debe plantear seriamente la suspensión definitiva del tratamiento con Perjeta y Herceptin, a no ser que los beneficios para el paciente superen a los riesgos.

Reacciones asociadas con la infusión, reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia. Perjeta se ha asociado con reacciones a la infusión y reacciones de hipersensibilidad. Tras la administración de Perjeta, se recomienda observar estrechamente al paciente durante 60 minutos después de la primera infusión y durante 30 minutos después de las infusiones posteriores. Si se produjera una reacción importante asociada con la infusión, se reducirá la velocidad de ésta o se interrumpirá y se administrará el tratamiento médico apropiado. Se debe evaluar y vigilar estrechamente a los pacientes hasta que desaparezcan completamente los signos y síntomas. Se planteará la suspensión definitiva 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



los pacientes que sufran reacciones graves relacionadas con la infusión. La evaluación clínica debe basarse en la gravedad de la reacción precedente y en la respuesta al tratamiento que se administró para tratarla.

Dosificación y Grupo Etario: Los pacientes tratados con Perjeta deben presentar un estado tumoral HER2-positivo, definido como una puntuación 3+ por IHQ o un índice >2,0 por FISH en un ensayo validado.

Perjeta no debe administrarse en inyección I.V. rápida o bolo I.V.

Pauta de administración de Perjeta en combinación con Herceptin y docetaxel: La dosis inicial recomendada de Perjeta es de 840 mg, administrada en infusión I.V. de 60 minutos. Después debe administrarse una dosis de 420 mg, en infusión I.V. de 30-60 minutos, cada 3 semanas.

Cuando se administre con Perjeta, la dosis inicial recomendada de Herceptin es de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg cada 3 semanas, siempre en infusión I.V.

Cuando se administre con Perjeta, la dosis inicial recomendada de docetaxel es de 75 mg/ m². Si se tolera bien, esta dosis puede elevarse escalonadamente hasta 100 mg/ m².

Vía de Administración: Infusión I.V.

Interacciones: Un subestudio en 37 pacientes del estudio fundamental Cleopatra no mostró ningún indicio de interacciones farmacológicas entre Perjeta y Herceptin ni entre Perjeta y el docetaxel. Según el análisis de farmacocinética poblacional, tampoco se evidenciaron interacciones farmacológicas clínicamente importantes del docetaxel o Herceptin coadministrados y Perjeta.

En cuatro estudios se han evaluado los efectos de Perjeta en la farmacocinética de citotóxicos administrados concomitantemente, docetaxel, gemcitabina, erlotinib y capecitabina. No se evidenció ninguna interacción farmacocinética entre Perjeta y alguno de los otros fármacos. La farmacocinética de Perjeta en estos estudios fue comparable a la observada en estudios de la monoterapia.

Efectos Adversos: La seguridad de Perjeta se ha evaluado en más de 1.400 pacientes, tanto en el ensayo fundamental Cleopatra como en ensayos de fase I y de fase II realizados en pacientes con diversas neoplasias malignas y que fueron tratados con Perjeta en combinación con otros antineoplásicos.

A continuación se resume las reacciones adversas (RA) registradas en el ensayo clínico fundamental Cleopatra, en el que se administró Perjeta en combinación con Herceptin y docetaxel y se comparó con placebo en combinación con Herceptin y docetaxel. Dado que Perjeta se utiliza 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



Herceptin y docetaxel, es difícil constatar si existe una relación causal entre una reacción adversa y un fármaco en particular.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración: Fatiga, astenia, edema periférico, inflamación de la mucosa, pirexia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Alopecia, erupción cutánea, onicopatía, Prurito, sequedad cutánea

Trastornos gastrointestinales: Diarrea, náuseas, vómitos, estreñimiento, estomatitis.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Neutropenia, anemia, leucopenia, neutropenia febril

Trastornos del sistema nervioso: Neuropatía periférica, cefalea, Disgeusia, Neuropatía sensitiva periférica, mareos

Trastornos musculoesquelético y de tejido conjuntivo: Mialgias, artralgias

Infecciones e infestaciones: Infección de las vías respiratorias superiores, rinofaringitis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Disnea

Trastorno del metabolismo y de la nutrición: Hiporexia

Trastornos oculares: Lagrimeo

Trastornos psiquiátricos: Insomnio

La seguridad de Perjeta en los estudios de fase I y II concordó generalmente con la observada en el ensayo CLEOPATRA, aunque la incidencia y las reacciones adversas más frecuentes variaron dependiendo de si pertuzumab se administraba como monoterapia o concomitantemente con el antineoplásico o los antineoplásicos estudiados. Diarrea, alopecia y neutropenia fueron las reacciones adversas observadas con más frecuencia (>50%) con Perjeta en combinación con Herceptin y docetaxel. Las reacciones adversas de grado 3-4 según los criterios de toxicidad comunes del National Cancer Institute (NCI-CTCAE, versión 3) que se registraron con mayor frecuencia (>10%) fueron neutropenia, neutropenia febril y leucopenia.

Las siguientes reacciones adversas clínicamente importantes se registraron en <10% de los pacientes del grupo de Perjeta.

Infecciones e infestaciones: Paroniquia (3,5% en el grupo que recibió placebo y 7,1% en el de Perjeta).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Derrame pleural (5,8% en el grupo de placebo y 5,2% en el de Perjeta).

Trastornos cardíacos: Disfunción del ventrículo izquierdo (8,3% en el grupo de placebo y 4,4% en el de Perjeta incluida disfunción sistólica sintomática del

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



ventrículo izquierdo (ICC) (1,8% en el grupo de placebo y 1,0% en el de Perjeta).

Trastornos del sistema inmunitario: Hipersensibilidad (5,0% en el grupo de placebo y 6,4% en el de Perjeta).

Hipersensibilidad al fármaco (3,8% en el grupo de placebo y 4,4% en el de Perjeta).

Condición de Venta: Venta bajo fórmula médica.

Código ATC: L01XC13.

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

- Evaluación farmacológica de la nueva entidad química.
- Protección de la información no divulgada de la concentración 420 mg / 14 mL según decreto 2085 de 2002.
- Inclusión en normas farmacológicas la presentación de viales de 420 mg / 14 mr.
- Inserto de fecha Noviembre 2011.
- Información para prescribir de fecha Noviembre 2011.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, revisada la nueva información allegada, incluido el aspecto sobre supervivencia global, recomienda aceptar el producto, únicamente con la siguiente información:

Composición: Cada Vial con 14 mL de concentrado para solución para infusión contiene 420 mg de Pertuzumab.

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión.

Indicaciones: Está indicado en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo quienes no han recibido terapia previa con antiHER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
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: Perjeta está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a pertuzumab o a cualquiera de sus excipientes. Embarazo (Categoría D).

Precauciones y Advertencias:

Disfunción ventricular izquierda:

Se han notificado casos de reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) con fármacos que inhiben la actividad de HER2, incluido Perjeta. En el ensayo fundamental CLEOPATRA, el uso de Perjeta junto a Herceptin y docetaxel no se asoció con un aumento de la incidencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI) ni una disminución de la FEVI en comparación con placebo en combinación con Herceptin y docetaxel. No obstante, los pacientes que han recibido anteriormente antraciclinas o radioterapia en la zona torácica pueden correr un mayor riesgo de disminución de la FEVI.

No se ha estudiado el uso de Perjeta en pacientes con: FEVI anterior al tratamiento $\geq 50\%$; antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC); disminución de la FEVI a $< 50\%$ durante el tratamiento adyuvante anterior con Herceptin; enfermedades que puedan afectar a la función ventricular izquierda, como la hipertensión arterial no controlada, el infarto de miocardio reciente, arritmias cardíacas graves que requieran tratamiento o exposición acumulada a las antraciclinas hasta $> 360 \text{ mg/m}^2$ de doxorubicina o su equivalente. Se debe evaluar la FEVI antes de iniciar el tratamiento con Perjeta y a intervalos regulares durante el tratamiento (por ejemplo, trimestralmente) a fin de comprobar si la FEVI se encuentra dentro de los límites normales del centro. Si la FEVI es $< 40\%$ o del $40\%-45\%$ y se asocia con una disminución ≥ 10 puntos del valor anterior al tratamiento, se interrumpirá la administración de Perjeta y Herceptin y se volverá a evaluar la FEVI en un plazo de 3 semanas aproximadamente. Si en ese plazo no ha mejorado la FEVI, o ha disminuido aún más, se debe plantear seriamente la suspensión definitiva del tratamiento con Perjeta y Herceptin, a no ser que los beneficios para el paciente superen a los riesgos.

Reacciones asociadas con la infusión, reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia:

Perjeta se ha asociado con reacciones a la infusión y reacciones de hipersensibilidad. Tras la administración de Perjeta, se recomienda observar estrechamente al paciente durante 60 minutos después de la

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



primera infusión y durante 30 minutos después de las infusiones posteriores. Si se produjera una reacción importante asociada con la infusión, se reducirá la velocidad de ésta o se interrumpirá y se administrará el tratamiento médico apropiado. Se debe evaluar y vigilar estrechamente a los pacientes hasta que desaparezcan completamente los signos y síntomas. Se planteará la suspensión definitiva en los pacientes que sufran reacciones graves relacionadas con la infusión. La evaluación clínica debe basarse en la gravedad de la reacción precedente y en la respuesta al tratamiento que se administró para tratarla.

Dosificación y Grupo Etario:

Los pacientes tratados con Perjeta deben presentar un estado tumoral HER2-positivo, definido como una puntuación 3+ por IHQ o un índice >2,0 por FISH en un ensayo validado.

Perjeta no debe administrarse en inyección I.V. rápida o bolo I.V.

Pauta de administración de Perjeta en combinación con Herceptin y docetaxel:

La dosis inicial recomendada de Perjeta es de 840 mg, administrada en infusión I.V. de 60 minutos. Después debe administrarse una dosis de 420 mg, en infusión I.V. de 30-60 minutos, cada 3 semanas.

Cuando se administre con Perjeta, la dosis inicial recomendada de Herceptin es de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg cada 3 semanas, siempre en infusión I.V.

Cuando se administre con Perjeta, la dosis inicial recomendada de docetaxel es de 75 mg/ m². Si se tolera bien, esta dosis puede elevarse escalonadamente hasta 100 mg/ m².

Vía de Administración: Infusión I.V.

Interacciones: Un subestudio en 37 pacientes del estudio fundamental Cleopatra no mostró ningún indicio de interacciones farmacológicas entre Perjeta y Herceptin ni entre Perjeta y el docetaxel. Según el análisis de farmacocinética poblacional, tampoco se evidenciaron interacciones farmacológicas clínicamente importantes del docetaxel o Herceptin coadministrados y Perjeta.

En cuatro estudios se han evaluado los efectos de Perjeta en la farmacocinética de citotóxicos administrados concomitantemente, docetaxel, gemcitabina, erlotinib y capecitabina. No se evidenció ninguna interacción farmacocinética entre Perjeta y alguno de los otros 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



La farmacocinética de Perjeta en estos estudios fue comparable a la observada en estudios de la monoterapia.

Efectos Adversos: La seguridad de Perjeta se ha evaluado en más de 1.400 pacientes, tanto en el ensayo fundamental Cleopatra como en ensayos de fase I y de fase II realizados en pacientes con diversas neoplasias malignas y que fueron tratados con Perjeta en combinación con otros antineoplásicos.

A continuación se resume las reacciones adversas (RA) registradas en el ensayo clínico fundamental Cleopatra, en el que se administró Perjeta en combinación con Herceptin y docetaxel y se comparó con placebo en combinación con Herceptin y docetaxel. Dado que Perjeta se utiliza con Herceptin y docetaxel, es difícil constatar si existe una relación causal entre una reacción adversa y un fármaco en particular.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración: Fatiga, astenia, edema periférico, inflamación de la mucosa, pirexia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Alopecia, erupción cutánea, onicopatía, Prurito, sequedad cutánea

Trastornos gastrointestinales: Diarrea, náuseas, vómitos, estreñimiento, estomatitis.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Neutropenia, anemia, leucopenia, neutropenia febril

Trastornos del sistema nervioso: Neuropatía periférica, cefalea, Disgeusia, Neuropatía sensitiva periférica, mareos

Trastornos musculo-esquelético y de tejido conjuntivo: Mialgias, artralgias

Infecciones e infestaciones: Infección de las vías respiratorias superiores, rinofaringitis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Disnea

Trastorno del metabolismo y de la nutrición: Hiporexia

Trastornos oculares: Lagrimeo

Trastornos psiquiátricos: Insomnio

La seguridad de Perjeta en los estudios de fase I y II concordó generalmente con la observada en el ensayo CLEOPATRA, aunque la incidencia y las reacciones adversas más frecuentes variaron dependiendo de si pertuzumab se administraba como monoterapia o concomitantemente con el antineoplásico o los antineoplásicos estudiados. Diarrea, alopecia y neutropenia fueron las reacciones adversas observadas con más frecuencia (>50%) con Perjeta en combinación 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



Herceptin y docetaxel. Las reacciones adversas de grado 3-4 según los criterios de toxicidad comunes del National Cancer Institute (NCI-CTCAE, versión 3) que se registraron con mayor frecuencia (>10%) fueron neutropenia, neutropenia febril y leucopenia.

Las siguientes reacciones adversas clínicamente importantes se registraron en <10% de los pacientes del grupo de Perjeta.

Infecciones e infestaciones: Paroniquia (3,5% en el grupo que recibió placebo y 7,1% en el de Perjeta).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Derrame pleural (5,8% en el grupo de placebo y 5,2% en el de Perjeta).

Trastornos cardíacos: Disfunción del ventrículo izquierdo (8,3% en el grupo de placebo y 4,4% en el de Perjeta incluida disfunción sistólica sintomática del ventrículo izquierdo (ICC) (1,8% en el grupo de placebo y 1,0% en el de Perjeta).

Trastornos del sistema inmunitario: Hipersensibilidad (5,0% en el grupo de placebo y 6,4% en el de Perjeta).

Hipersensibilidad al fármaco (3,8% en el grupo de placebo y 4,4% en el de Perjeta).

Condición de Venta: Venta bajo fórmula médica

Norma Farmacológica 6.0.0.0.N10.

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

Así mismo, el interesado debe allegar inserto e Información para prescribir con la información establecida en el presente concepto, incluyendo los ajustes en indicaciones y contraindicaciones.

Se solicita al interesado allegar los informes parciales y el reporte final del estudio CLEOPATRA.

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. PRODUCTO BIOLOGICO

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
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**

3.1.3.1. ADVATE® 1000 UI

Expediente : 19993113
Radicado : 2012079837
Fecha : 2012/07/12
Interesado : Laboratorios Baxter S.A.

Composición: Cada frasco vial contiene factor VIII recombinante (octocog alfa) 1000 IU.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento para pacientes con hemofilia tipo a para prevención de hemorragias. Tratamiento de hemorragias (ejm: hemorragia muscular, hemorragia oral, hemorragia en el área de la cirugía). Tratamiento de inmunotolerancia inducida (siglas en inglés ITI). Esta preparación no contiene factor Von Willebrand por lo tanto no se puede emplear para la enfermedad de Von Willebrand.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al octocog alfa, proteínas del ratón o del hámster o cualquier otro de los excipientes del producto.
Si no se está seguro, consultar con el médico.

El grupo de registros sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre los estudios clínicos de seguridad y eficacia y los estudios de farmacocinética y toxicidad del producto reconstituido en 2 mL de agua estéril para inyección, 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 recomienda aceptar los estudios clínicos de seguridad y eficacia, y los estudios de farmacocinética y toxicidad para el producto reconstituido en 2 mL de agua estéril para inyección, por lo tanto se recomienda aprobar la nueva presentación.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
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**

3.1.3.2. ADVATE® 500 UI

Expediente : 19993115
Radicado : 2012079842
Fecha : 2012/07/12
Interesado : Laboratorios Baxter S.A.

Composición: Cada frasco vial contiene factor VIII recombinante (octocog alfa) 500 IU.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento para pacientes con hemofilia tipo a para prevención de hemorragias, tratamiento de hemorragias (Ejem: hemorragia muscular, hemorragia oral, hemorragia en el área de la cirugía). Esta preparación no contiene factor Von Willebrand por lo tanto no se puede emplear para la enfermedad de Von Willebrand. Tratamiento de la inmunotolerancia inducida (sigla en ingles ITI)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al octocog alfa, proteínas del ratón o del hámster o cualquier otro de los ingredientes de advate.

El grupo de registros sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre los estudios clínicos de seguridad y eficacia y los estudios de farmacocinética y toxicidad del producto reconstituido en 2 mL de agua estéril para inyección, allegados por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los estudios clínicos de seguridad y eficacia, y los estudios de farmacocinética y toxicidad para el producto reconstituido en 2 mL de agua estéril para inyección, por lo tanto se recomienda aprobar la nueva presentación.

3.1.3.3. ADVATE® 250 UI

Expediente : 19993114
Radicado : 2012079839
Fecha : 2012/07/12

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
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 : Laboratorios Baxter S.A.

Composición: Cada frasco vial contiene factor VIII recombinante (octocog alfa) 250 IU.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento para pacientes con hemofilia tipo a para prevención de hemorragias, tratamiento de hemorragias (ejem: hemorragia muscular, hemorragia oral, hemorragia en el área de la cirugía). Esta preparación no contiene factor von willebrand por lo tanto no se puede emplear para la enfermedad de von willebrand. Tratamiento de la inmunotolerancia inducida (sigla en ingles ITI)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al octocog alfa, proteínas del ratón o del hámster o cualquier otro de los ingredientes de advate.

El grupo de registros sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre los estudios clínicos de seguridad y eficacia y los estudios de farmacocinética y toxicidad del producto reconstituido en 2 mL de agua estéril para inyección, 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 recomienda aceptar los estudios clínicos de seguridad y eficacia, y los estudios de farmacocinética y toxicidad para el producto reconstituido en 2 mL de agua estéril para inyección, por lo tanto se recomienda aprobar la nueva presentación.

3.1.3.4. EYLIA ® SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTEA

Expediente : 20039088
Radicado : 2012150784
Fecha : 2012/12/14
Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada vial contiene aflibercept 2 mg.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
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: Eylla está indicado para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (dmae) neovascular (húmeda).

Contraindicaciones: Infección ocular o periocular inflamación intraocular activa severa hipersensibilidad conocida a aflibercept o a alguno de sus excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Endoftalmitis

Las inyecciones intravítreas, incluyendo las de eylia, se han asociado a endoftalmitis. Siempre que se administre eylia se debe emplear técnica de inyección aséptica adecuada. Se debe instruir a los pacientes para que informen inmediatamente cualquier síntoma sugestivo de endoftalmitis y deben tratarse adecuadamente. Aumento de la presión intraocular:

Se han observado aumentos de la presión intraocular en los 60 minutos siguientes a una inyección intravítrea, incluida eylia. Se ha de tener precaución especial en los pacientes con glaucoma mal controlado. Por lo tanto, en todos los casos se deberá realizar un seguimiento y tratar adecuadamente tanto de la presión intraocular como de la perfusión de la cabeza del nervio óptico.

El grupo de registros sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la actualización del estándar de referencia para la sustancia activa Alfibercept.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión recomienda aceptar el cambio de estándar de referencia lo cual no afecta la calidad final del producto.

3.1.3.5. BASALOG®

Radicado : 13016040

Fecha : 2013/02/28

Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora reconsideración del concepto emitido en el Acta No. 03 de 2013, numeral 3.1.3.9, por medio del cual se emitió el concepto positivo acerca del dossier clínico del producto Basalog®.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
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 ratifica el concepto emitido en el Acta No. 03 de 2013 numeral 3.1.3.9., sobre la recomendación de aprobación del producto de la referencia.

3.1.3.6. BAX326 500 UI FACTOR IX DE COAGULACIÓN (RECOMBINANTE)

Expediente : 20059480
Radicado : 2013021368
Fecha : 2013/02/28
Interesado : Laboratorios Baxter S.A.
Fabricante : Baxter Healthcare Corporation.

Composición: Factor IX de coagulación Recombinante 500 UI.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Control y prevención de episodios hemorrágicos en pacientes de 12 años o más con hemofilia B.

Manejo perioperatorio en pacientes de 12 años o más con hemofilia B.

Profilaxis rutinaria para prevenir o reducir la frecuencia de episodios de sangrado en pacientes de 12 años o más con hemofilia B.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al ingrediente activo, a los excipientes o a la proteína de hámster.

Precauciones: Pueden producirse reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad graves. En caso de que se produzcan síntomas, suspender inmediatamente la infusión de BAX326 y proceder con el tratamiento adecuado. Los pacientes pueden desarrollar hipersensibilidad a la proteína de hámster (CHO), presente en el producto en cantidades traza.

- Los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor IX. Si no se logran los niveles plasmáticos de actividad del factor IX esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, deberá realizarse un ensayo para medir la concentración de inhibidores al factor IX.

Se ha documentado síndrome nefrótico tras la inducción de la tolerancia inmune con productos de factor IX en pacientes con hemofilia B con inhibidores al factor IX.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
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: El uso de productos de factor IX ha sido asociado con el desarrollo de complicaciones tromboembólicas. Los productos que contienen factor IX pueden ser potencialmente peligrosos en pacientes con coagulación intravascular diseminada (CID) y en pacientes con signos de fibrinólisis.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis y la duración del tratamiento con BAX326 depende de la gravedad de la deficiencia de factor IX, de la localización y de la extensión de la hemorragia; así como del estado clínico del paciente, de su edad y de la recuperación de factor IX.

Para el control y la prevención de episodios hemorrágicos y el manejo perioperatorio:

- La dosis requerida se determina mediante las fórmulas siguientes:

Cálculo de la dosis inicial

Unidades internacionales necesarias = peso corporal (kg) x aumento deseado de factor IX (% del normal o UI/dL) x el recíproco de la recuperación observada (UI/kg por UI/dL)

Recuperación incremental para pacientes previamente tratados de 12 años o más

Una UI de BAX326 por kilogramo de peso corporal aumenta la actividad del factor IX circulante en 0,8 UI/dL

En el régimen profiláctico, para evitar o reducir la frecuencia de episodios hemorrágicos, la dosis es de entre 40 y 60 UI por kg, dos veces a la semana.

Vía de Administración: Exclusivamente para uso intravenoso después de la reconstitución.

Interacciones: Ninguna interacción conocida con medicamentos.

Efectos Adversos: Las reacciones adversas más comunes observadas en los estudios clínicos fueron resultados anormales en pruebas inmunológicas, faringitis, fiebre, gastroenteritis, nasofaringitis, diarrea, dolor de cabeza y dolor durante el procedimiento.

Condición de Venta: Venta con formula facultativa.

Código ATC: B02BD04.

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

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Evaluación farmacológica.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Análisis de seguridad integrado.
- Farmacodinamia.
- Inserto.
- Seguridad Viral.

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

Composición: Factor IX de Coagulación Recombinante 500 UI.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Control y prevención de episodios hemorrágicos en pacientes de 12 años o más con hemofilia B. Manejo perioperatorio en pacientes de 12 años o más con hemofilia B. Profilaxis rutinaria para prevenir o reducir la frecuencia de episodios de sangrado en pacientes de 12 años o más con hemofilia B.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al ingrediente activo, a los excipientes o a la proteína de hámster.

Advertencias: El uso de productos de factor IX ha sido asociado con el desarrollo de complicaciones tromboembólicas. Los productos que contienen factor IX pueden ser potencialmente peligrosos en pacientes con coagulación intravascular diseminada (CID) y en pacientes con signos de fibrinólisis.

Precauciones: Pueden producirse reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad graves. En caso de que se produzcan síntomas, suspender inmediatamente la infusión de BAX326 y proceder con el tratamiento adecuado. Los pacientes pueden desarrollar hipersensibilidad a la proteína de hámster (CHO), presente en el producto en cantidades traza.

Los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor IX. Si no se logran los niveles plasmáticos de actividad del factor IX esperados, o si no se controla 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



hemorragia con una dosis adecuada, deberá realizarse un ensayo para medir la concentración de inhibidores al factor IX.

Se ha documentado síndrome nefrótico tras la inducción de la tolerancia inmune con productos de factor IX en pacientes con hemofilia B con inhibidores al factor IX.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis y la duración del tratamiento con BAX326 depende de la gravedad de la deficiencia de factor IX, de la localización y de la extensión de la hemorragia; así como del estado clínico del paciente, de su edad y de la recuperación de factor IX.

Para el control y la prevención de episodios hemorrágicos y el manejo perioperatorio:

- La dosis requerida se determina mediante las fórmulas siguientes:

Cálculo de la dosis inicial

Unidades internacionales necesarias = peso corporal (kg) x aumento deseado de factor IX (% del normal o UI/dL) x el recíproco de la recuperación observada (UI/kg por UI/dL)

Recuperación incremental para pacientes previamente tratados de 12 años o más

Una UI de BAX326 por kilogramo de peso corporal aumenta la actividad del factor IX circulante en 0,8 UI/dL

En el régimen profiláctico, para evitar o reducir la frecuencia de episodios hemorrágicos, la dosis es de entre 40 y 60 UI por kg, dos veces a la semana.

Vía de Administración: Exclusivamente para uso intravenoso después de la reconstitución.

Interacciones: Ninguna interacción conocida con medicamentos.

Efectos Adversos: Las reacciones adversas más comunes observadas en los estudios clínicos fueron resultados anormales en pruebas inmunológicas, faringitis, fiebre, gastroenteritis, nasofaringitis, diarrea, dolor de cabeza y dolor durante el procedimiento.

Condición de Venta: Venta con formula facultativa

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Normas farmacológica: 17.5.0.0.N10

Así mismo, esta Sala recomienda aceptar el análisis de seguridad integrado, aspectos en Farmacodinamia y seguridad viral, con base en la documentación allegada.

Se recomienda aceptar el Inserto allegado bajo el radicado de la referencia para el producto en mención.

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. BAX326 1000 UI FACTOR IX DE COAGULACIÓN

Expediente : 20059483
Radicado : 2013021377 / 2013032537 / 2013032535
Fecha : 2013/02/28 (27/03/2013)
Interesado : Laboratorios Baxter S.A.
Fabricante : Baxter Healthcare Corporation.

Composición: Factor IX de coagulación Recombinante 1000 UI.
Forma farmacéutica: polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Control y prevención de episodios hemorrágicos en pacientes de 12 años o más con hemofilia B.

Manejo perioperatorio en pacientes de 12 años o más con hemofilia B.

Profilaxis rutinaria para prevenir o reducir la frecuencia de episodios de sangrado en pacientes de 12 años o más con hemofilia B.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al ingrediente activo, a los excipientes o a la proteína de hámster.

Precauciones: Pueden producirse reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad graves. En caso de que se produzcan síntomas, suspender inmediatamente la infusión de BAX326 y proceder con el tratamiento adecuado. Los pacientes pueden desarrollar hipersensibilidad a la proteína de hámster (CHO), presente en el producto en cantidades traza.

- Los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor IX. Si no se logran los niveles plasmáticos

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
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 actividad del factor IX esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, deberá realizarse un ensayo para medir la concentración de inhibidores al factor IX.

Se ha documentado síndrome nefrótico tras la inducción de la tolerancia inmune con productos de factor IX en pacientes con hemofilia B con inhibidores al factor IX.

Advertencias: El uso de productos de factor IX ha sido asociado con el desarrollo de complicaciones tromboembólicas. Los productos que contienen factor IX pueden ser potencialmente peligrosos en pacientes con coagulación intravascular diseminada (CID) y en pacientes con signos de fibrinólisis.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis y la duración del tratamiento con BAX326 depende de la gravedad de la deficiencia de factor IX, de la localización y de la extensión de la hemorragia; así como del estado clínico del paciente, de su edad y de la recuperación de factor IX.

Para el control y la prevención de episodios hemorrágicos y el manejo perioperatorio:

- La dosis requerida se determina mediante las fórmulas siguientes:

Cálculo de la dosis inicial

Unidades internacionales necesarias = peso corporal (kg) x aumento deseado de factor IX (% del normal o UI/dL) x el recíproco de la recuperación observada (UI/kg por UI/dL)

Recuperación incremental para pacientes previamente tratados de 12 años o más

Una UI de BAX326 por kilogramo de peso corporal aumenta la actividad del factor IX circulante en 0,8 UI/dL

En el régimen profiláctico, para evitar o reducir la frecuencia de episodios hemorrágicos, la dosis es de entre 40 y 60 UI por kg, dos veces a la semana.

Vía de Administración: Exclusivamente para uso intravenoso después de la reconstitución.

Interacciones: Ninguna interacción conocida con medicamentos.

Efectos Adversos: Las reacciones adversas más comunes observadas en los estudios clínicos fueron resultados anormales en pruebas inmunológicas, faringitis, fiebre, gastroenteritis, nasofaringitis, diarrea, dolor de cabeza y dolor durante el procedimiento.

Condición de Venta: Venta con formula facultativa.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Código ATC: B02BD04.

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.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Análisis de seguridad integrado.
- Farmacodinamia.
- Inserto.
- Seguridad Viral.

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

Composición: Factor IX de Coagulación Recombinante 1000 UI.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Control y prevención de episodios hemorrágicos en pacientes de 12 años o más con hemofilia B. Manejo perioperatorio en pacientes de 12 años o más con hemofilia B. Profilaxis rutinaria para prevenir o reducir la frecuencia de episodios de sangrado en pacientes de 12 años o más con hemofilia B.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al ingrediente activo, a los excipientes o a la proteína de hámster.

Advertencias: El uso de productos de factor IX ha sido asociado con el desarrollo de complicaciones tromboembólicas. Los productos que contienen factor IX pueden ser potencialmente peligrosos en pacientes con coagulación intravascular diseminada (CID) y en pacientes con signos de fibrinólisis.

Precauciones: Pueden producirse reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad graves. En caso de que se produzcan síntomas, suspender inmediatamente la infusión de BAX326 y proceder con el tratamiento adecuado. Los pacientes pueden desarrollar hipersensibilidad

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
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 la proteína de hámster (CHO), presente en el producto en cantidades traza.

Los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor IX. Si no se logran los niveles plasmáticos de actividad del factor IX esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, deberá realizarse un ensayo para medir la concentración de inhibidores al factor IX.

Se ha documentado síndrome nefrótico tras la inducción de la tolerancia inmune con productos de factor IX en pacientes con hemofilia B con inhibidores al factor IX.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis y la duración del tratamiento con BAX326 depende de la gravedad de la deficiencia de factor IX, de la localización y de la extensión de la hemorragia; así como del estado clínico del paciente, de su edad y de la recuperación de factor IX.

Para el control y la prevención de episodios hemorrágicos y el manejo perioperatorio:

- La dosis requerida se determina mediante las fórmulas siguientes:

Cálculo de la dosis inicial

Unidades internacionales necesarias = peso corporal (kg) x aumento deseado de factor IX (% del normal o UI/dL) x el recíproco de la recuperación observada (UI/kg por UI/dL)

Recuperación incremental para pacientes previamente tratados de 12 años o más:

Una UI de BAX326 por kilogramo de peso corporal aumenta la actividad del factor IX circulante en 0,8 UI/dL

En el régimen profiláctico, para evitar o reducir la frecuencia de episodios hemorrágicos, la dosis es de entre 40 y 60 UI por kg, dos veces a la semana.

Vía de Administración: Exclusivamente para uso intravenoso después de la reconstitución.

Interacciones: Ninguna interacción conocida con medicamentos.

Efectos Adversos: Las reacciones adversas más comunes observadas en los estudios clínicos fueron resultados anormales en pruebas

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



inmunológicas, faringitis, fiebre, gastroenteritis, nasofaringitis, diarrea, dolor de cabeza y dolor durante el procedimiento.

Condición de Venta: Venta con formula facultativa

Normas farmacológica: 17.5.0.0.N10

Así mismo, ésta Sala recomienda aceptar el análisis de seguridad integrado, aspectos en Farmacodinamia y seguridad viral, con base en la documentación allegada.

Se recomienda aceptar el Inserto allegado bajo el radicado de la referencia para el producto en mención.

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.

3.1.3.8. BAX326 250 UI FACTOR IX DE COAGULACIÓN

Expediente : 20059481
Radicado : 2013021373
Fecha : 2013/02/28
Interesado : Laboratorios Baxter S.A.
Fabricante : Baxter Healthcare Corporation.

Composición: Factor IX de coagulación Recombinante 250 UI.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Control y prevención de episodios hemorrágicos en pacientes de 12 años o más con hemofilia B.

Manejo perioperatorio en pacientes de 12 años o más con hemofilia B.

Profilaxis rutinaria para prevenir o reducir la frecuencia de episodios de sangrado en pacientes de 12 años o más con hemofilia B.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al ingrediente activo, a los excipientes o a la proteína de hámster.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
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: Pueden producirse reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad graves. En caso de que se produzcan síntomas, suspender inmediatamente la infusión de BAX326 y proceder con el tratamiento adecuado. Los pacientes pueden desarrollar hipersensibilidad a la proteína de hámster (CHO), presente en el producto en cantidades traza. (

- Los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor IX. Si no se logran los niveles plasmáticos de actividad del factor IX esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, deberá realizarse un ensayo para medir la concentración de inhibidores al factor IX.

Se ha documentado síndrome nefrótico tras la inducción de la tolerancia inmune con productos de factor IX en pacientes con hemofilia B con inhibidores al factor IX.

Advertencias: El uso de productos de factor IX ha sido asociado con el desarrollo de complicaciones tromboembólicas. Los productos que contienen factor IX pueden ser potencialmente peligrosos en pacientes con coagulación intravascular diseminada (CID) y en pacientes con signos de fibrinólisis.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis y la duración del tratamiento con BAX326 depende de la gravedad de la deficiencia de factor IX, de la localización y de la extensión de la hemorragia; así como del estado clínico del paciente, de su edad y de la recuperación de factor IX.

Para el control y la prevención de episodios hemorrágicos y el manejo perioperatorio:

- La dosis requerida se determina mediante las fórmulas siguientes:

Cálculo de la dosis inicial:

Unidades internacionales necesarias = peso corporal (kg) x aumento deseado de factor IX (% del normal o UI/dL) x el recíproco de la recuperación observada (UI/kg por UI/dL)

Recuperación incremental para pacientes previamente tratados de 12 años o más:

Una UI de BAX326 por kilogramo de peso corporal aumenta la actividad del factor IX circulante en 0,8 UI/dL

En el régimen profiláctico, para evitar o reducir la frecuencia de episodios hemorrágicos, la dosis es de entre 40 y 60 UI por kg, dos veces a la semana.

Vía de Administración: Exclusivamente para uso intravenoso después de la reconstitución.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
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: Ninguna interacción conocida con medicamentos.

Efectos Adversos: Las reacciones adversas más comunes observadas en los estudios clínicos fueron resultados anormales en pruebas inmunológicas, faringitis, fiebre, gastroenteritis, nasofaringitis, diarrea, dolor de cabeza y dolor durante el procedimiento.

Condición de Venta: Venta con formula facultativa.

Código ATC: B02BD04.

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 de la referencia:

Composición: Factor IX de Coagulación Recombinante 250 UI.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Control y prevención de episodios hemorrágicos en pacientes de 12 años o más con hemofilia B. Manejo perioperatorio en pacientes de 12 años o más con hemofilia B. Profilaxis rutinaria para prevenir o reducir la frecuencia de episodios de sangrado en pacientes de 12 años o más con hemofilia B.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al ingrediente activo, a los excipientes o a la proteína de hámster.

Advertencias: El uso de productos de factor IX ha sido asociado con el desarrollo de complicaciones tromboembólicas. Los productos que contienen factor IX pueden ser potencialmente peligrosos en pacientes con coagulación intravascular diseminada (CID) y en pacientes con signos de fibrinólisis.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
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: Pueden producirse reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad graves. En caso de que se produzcan síntomas, suspender inmediatamente la infusión de BAX326 y proceder con el tratamiento adecuado. Los pacientes pueden desarrollar hipersensibilidad a la proteína de hámster (CHO), presente en el producto en cantidades traza.

Los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor IX. Si no se logran los niveles plasmáticos de actividad del factor IX esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, deberá realizarse un ensayo para medir la concentración de inhibidores al factor IX.

Se ha documentado síndrome nefrótico tras la inducción de la tolerancia inmune con productos de factor IX en pacientes con hemofilia B con inhibidores al factor IX.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis y la duración del tratamiento con BAX326 depende de la gravedad de la deficiencia de factor IX, de la localización y de la extensión de la hemorragia; así como del estado clínico del paciente, de su edad y de la recuperación de factor IX.

Para el control y la prevención de episodios hemorrágicos y el manejo perioperatorio:

- La dosis requerida se determina mediante las fórmulas siguientes:

Cálculo de la dosis inicial

Unidades internacionales necesarias = peso corporal (kg) x aumento deseado de factor IX (% del normal o UI/dL) x el recíproco de la recuperación observada (UI/kg por UI/dL)

Recuperación incremental para pacientes previamente tratados de 12 años o más:

Una UI de BAX326 por kilogramo de peso corporal aumenta la actividad del factor IX circulante en 0,8 UI/dL

En el régimen profiláctico, para evitar o reducir la frecuencia de episodios hemorrágicos, la dosis es de entre 40 y 60 UI por kg, dos veces a la semana.

Vía de Administración: Exclusivamente para uso intravenoso después de la reconstitución.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
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: Ninguna interacción conocida con medicamentos.

Efectos Adversos: Las reacciones adversas más comunes observadas en los estudios clínicos fueron resultados anormales en pruebas inmunológicas, faringitis, fiebre, gastroenteritis, nasofaringitis, diarrea, dolor de cabeza y dolor durante el procedimiento.

Condición de Venta: Venta con formula facultativa

Normas farmacológica: 17.5.0.0.N10

Así mismo, ésta Sala recomienda aceptar el análisis de seguridad integrado, aspectos en Farmacodinamia y seguridad viral, con base en la documentación allegada.

Se recomienda aceptar el Inserto allegado bajo el radicado de la referencia para el producto en mención.

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.

3.1.3.9. FLUAD

Expediente : 19947475
Radicado : 2013023794
Fecha : 2013/03/06
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada jeringa prellenada de 0,5mL contiene:

Cepa equivalente a hemaglutinina virale 45 mcg (equivalente a 15mcg para c/u de las siguientes cepas:

A/FUJIAN/411/2002 (H3N2) (CEPA EQUIVALENTE: X-147); A/NUOVA CALEDONIA/20/99 (H1N1) (CEPA EQUIVALENTE: IVR-116); B/SHANGAI/361/2002 (B) (CEPA EQUIVALENTE: B/JIANGSU/10/2003)).

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Inmunización activa contra la influenza en las personas ancianas (65 años de edad y mayores), especialmente aquellas con un mayor riesgo 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



complicaciones asociadas (por ejemplo, pacientes afectados por enfermedades crónicas subyacentes como diabetes, enfermedades cardiovasculares y respiratorias).

Grupo etario: persona ancianas (65 años de edad y mayores).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos, a cualquiera de los excipientes, a los huevos, a las proteínas de pollo, al sulfato de neomicina y kanamicina, formaldehído y bromuro de cetiltrimetilamonio (ctab). Deberá posponerse la vacunación en personas con síntomas febriles o infección aguda

El grupo de registros sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre el método de manufactura principio activo. Inactivación de virus. Sección V.

b) Método de manufactura producto terminado (control en proceso). Sección VIII,

El método aprobado es a) Sección V. 2.4.4 de abril de 2010.

b) Sección VIII.6. de abril de 2009.

El método de manufactura solicitado es: a) Sección V.2.4.4 de febrero de 2013.

b) Sección VIII.6. Enero de 2013.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los cambios en inactivación viral, manufactura del principio activo y producto terminado, para el producto de la referencia.

3.1.3.10. AGRIPPAL S1

Expediente : 7038

Radicado : 2013023797

Fecha : 2013/03/06

Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada dosis de 0,5 ml en jeringa prellenada contiene: antígenos de superficie de virus de la gripe (hemaglutinina y neuraminidase) cultivados en huevo e inactivados con formaldehído a partir de las siguientes cepas:

A / NEW CALEDONIA/ 20/99 (H1N1) HEMAGLUTININA 15,00mcg,
A/MOSCOW /10/99 (H3N2) 15,00mcg, B/HONG KONG/330/2001-LIKE
STRAIN (B/SHANGDONG/7/97) 15,00mcg

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
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: Suspensión inyectable

Indicaciones: (Del Registro) Vacunación preventiva contra la gripe.

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

El grupo técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Comisión Revisora conceptuar sobre el método de manufactura principio activo. Inactivación de virus. Sección V.

b) Método de manufactura producto terminado (control en proceso). Sección VIII.

El aprobado en Registro Sanitario es: a) Sección V.2.4.4. abril 2010.

b) Sección VIII.3. Abril 2009.

El método solicitado es: a) Sección V.2.4.4. Febrero de 2013.

b) Sección VIII.6. Enero de 2013.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los cambios en inactivación viral, manufactura del principio activo y producto terminado, para el producto de la referencia.

3.1.3.11. COAGIL VII®

Expediente : 20059932

Radicado : 2013027020

Fecha : 2013/03/14

Interesado : Valentech S.A.S.

Fabricante : Zao Generium

Composición: Cada vial de Coagil VII® contiene Factor VIIA recombinante de coagulación, Eptacog Alfa, 60 KUI (1,2 mg), 120 KUI (2,4 mg) ó 240 KUI (4,8 mg).

Forma farmacéutica: Liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Coagil VII® está indicado para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragia en pacientes sometidos a cirugía o a procedimientos invasivos dentro de los siguientes grupos:

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- En pacientes con hemofilia congénita o inhibidores de los factores de coagulación VIII ó IX > 5 Unidades Bethesda (BU).
- En pacientes con hemofilia congénita en los que se prevé una alta respuesta anamnésica a la administración de factor VIII o factor IX.
- En pacientes con hemofilia adquirida.
- En pacientes con deficiencia congénita de factor VII.
- En pacientes con trombastenia de Glanzmann con anticuerpos a GP IIb - IIIa y/o HLA, y con rechazo previo o presente a transfusiones de plaquetas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, o a cualquiera de los excipientes o proteínas de ratón, hámster o bovinas.

Precauciones: En condiciones patológicas en las que el factor tisular sea mayor de lo que se considera normal, puede haber un riesgo potencial de desarrollar acontecimientos trombóticos o inducción de una Coagulación Intravascular Diseminada (CID) asociada al tratamiento con Coagil VII®.

En dicha situación se pueden encontrar pacientes con enfermedad aterosclerótica avanzada, traumatismo por aplastamiento, septicemia o CID. Debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, se debe tener cuidado a la hora de administrar Coagil VII® a pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, con enfermedad hepática, pacientes post-operados, neonatos o pacientes con riesgo de sufrir fenómenos tromboembólicos o coagulación intravascular diseminada. En cada una de estas situaciones se debe sopesar el posible beneficio del tratamiento con Coagil VII® en relación con el riesgo de estas complicaciones.

Embarazo

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Coagil VII® durante el embarazo. Los datos obtenidos de un número limitado de embarazos dentro de las indicaciones aprobadas, indican que no hay efectos adversos de rFVIIa sobre el embarazo o sobre la salud del feto/neonato. Hasta la fecha, no hay disponible ningún otro dato epidemiológico relevante. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el desarrollo del parto o el posparto (ver sección 5.3).

Lactancia

Se desconoce si rFVIIa se excreta por la leche materna. No se ha estudiado en animales si rFVIIa se excreta por la leche. La decisión de continuar/interrumpir

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
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 periodo de lactancia o continuar/interrumpir el tratamiento con Coagil VII® se debe tomar teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con Coagil VII® para la madre.

Advertencias: Como factor de coagulación VIIa recombinante, Coagil VII® puede contener cantidades mínimas de IgG de ratón, IgG bovina y otras proteínas residuales del cultivo (proteínas de hámster y proteínas de suero bovino), existe la posibilidad remota de que los pacientes tratados con el producto puedan desarrollar hipersensibilidad a estas proteínas. En estos casos se debe considerar el tratamiento con antihistamínicos por vía intravenosa.

Se debe suspender la administración inmediatamente si se producen reacciones alérgicas o de tipo anafiláctico. En caso de shock, se debe implementar el tratamiento médico estándar para el mismo. Se debe informar a los pacientes de los síntomas iniciales de las reacciones de hipersensibilidad. Si estos síntomas aparecen, se debe advertir al paciente que debe interrumpir el uso del producto inmediatamente y contactar con su médico.

En caso de hemorragias graves, el producto se debe administrar preferentemente en hospitales especializados en el tratamiento de pacientes hemofílicos con inhibidores del factor de coagulación VIII o IX, o si no es posible en estrecha colaboración con un médico especializado en el tratamiento de la hemofilia.

Si no se puede controlar la hemorragia es obligatoria la atención en el hospital. Los pacientes/cuidadores deben informar cuanto antes al médico/hospital supervisor sobre cualquier uso de Coagil VII®.

El tiempo de protrombina y la actividad coagulante del factor VII se debe monitorizar en pacientes con deficiencia de factor VII, antes y después de la administración de Coagil VII®. En caso de que la actividad del factor VIIa no consiga alcanzar el nivel esperado o la hemorragia no se controle después del tratamiento con las dosis recomendadas, se puede sospechar la formación de anticuerpos y se debe realizar un análisis de anticuerpos.

Dosificación y Grupo Etario: El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y/o de trastornos hemorrágicos.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Hemofilia A o B con inhibidores o que se espera que tengan una elevada respuesta anamnésica.

Dosis

Coagil VII® debe administrarse tan pronto como sea posible luego de iniciarse un episodio hemorrágico. El medicamento se administra como inyección en bolo intravenoso (durante 2 a 5 minutos) y la dosis inicial recomendada es de 90 µg por Kg de peso corporal.

Después de la dosis inicial de Coagil VII® puede ser necesario administrar inyecciones adicionales cada 2 o 3 horas hasta lograr la hemostasia. La duración del tratamiento y el intervalo entre inyecciones variará según la gravedad de la hemorragia, el procedimiento invasivo o la intervención quirúrgica realizada.

Dosis en niños

La experiencia clínica actual no justifica una diferenciación general en la dosificación entre niños y adultos, aunque el aclaramiento es más rápido en niños que en adultos. Por lo tanto, puede ser necesario utilizar dosis mayores de rFVIIa en pacientes pediátricos, con el fin de alcanzar unas concentraciones plasmáticas similares a las de los pacientes adultos.

Posología

Inicialmente cada 2-3 horas hasta conseguir la hemostasia.

De ser necesario continuar con el tratamiento, una vez conseguida la hemostasia, el intervalo entre las dosis se puede aumentar sucesivamente a cada 4, 6, 8 o 12 horas mientras esté indicado el tratamiento.

Episodios hemorrágicos leves a moderados (incluyendo atención ambulatoria)

La administración precoz ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de hemorragias articulares, musculares y mucocutáneas, de intensidad leve a moderada. Se recomiendan dos regímenes posológicos:

- Dos a tres inyecciones de 90 µg/Kg de peso, administradas a intervalos de tres horas. Si se requiere un tratamiento posterior, se deberá administrar una dosis adicional de 90 µg/Kg de peso.
- Una única inyección de 270 microgramos por µg/Kg de peso

La duración del tratamiento en el domicilio no debe superar las 24 horas.

Episodios hemorrágicos graves:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
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 recomienda una dosis inicial de 90 µg/Kg de peso corporal que se puede administrar en el camino hacia el centro hospitalario. La dosificación posterior variará según el tipo y gravedad de la hemorragia. La frecuencia de la dosis debe ser, inicialmente, cada 2 horas hasta que se observe mejoría clínica. Si está indicado continuar la terapia, el intervalo entre las dosis se puede aumentar a 3 horas durante 1 - 2 días. A continuación, el intervalo entre las dosis se puede aumentar, sucesivamente, a cada 4, 6, 8 o 12 horas durante el período que se considere que está indicado el tratamiento. Una hemorragia importante puede ser tratada durante 2 - 3 semanas pero se puede alargar más el tratamiento si está clínicamente justificado.

Procedimiento invasivo / cirugía:

Se debe administrar una dosis inicial de 90 µg/Kg de peso corporal inmediatamente antes de la intervención. La dosis debe repetirse después de 2 horas y a continuación a intervalos de 2 - 3 horas durante las primeras 24 - 48 horas, dependiendo de la intervención practicada y del estado clínico del paciente. En cirugía mayor, se debe mantener la administración de la dosis a intervalos de 2 - 4 horas, durante 6 - 7 días. A continuación, se puede aumentar el intervalo de dosificación a 6 - 8 horas durante otras 2 semanas de tratamiento. Los pacientes sometidos a cirugía mayor pueden ser tratados durante 2 - 3 semanas, hasta que se haya producido cicatrización.

- Hemofilia adquirida:

Dosis e intervalos de dosificación:

Coagil VII® se debe administrar tan pronto como sea posible después del inicio de un episodio hemorrágico. La dosis inicial recomendada es de 90 µg/Kg de peso, administrada mediante inyección en bolo intravenoso. Después de la dosis inicial de Coagil VII®, se pueden administrar más inyecciones en caso de ser necesarias. La duración del tratamiento y el intervalo entre inyecciones variará según la gravedad de la hemorragia, el carácter invasivo de los procedimientos o la cirugía a realizar.

El intervalo tras la dosis inicial debe ser de 2 - 3 horas. Una vez que se ha conseguido el control de la hemostasia, el intervalo de dosis se puede aumentar sucesivamente a cada 4, 6, 8 o 12 horas durante tanto tiempo como se considere necesario.

- Deficiencia de factor VII:

Dosis e intervalos de dosificación:

Para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en pacientes sometidos a cirugía o procedimientos invasivos, se

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



recomienda una dosis de 15 - 30 µg/Kg de peso corporal administrada cada 4 - 6 horas hasta conseguir un control de la hemostasia. La dosis y frecuencia de administración deben adaptarse individualmente dependiendo de la respuesta de cada persona.

- Trombastenia de Glanzmann:

Dosis e intervalos de dosificación:

Para el tratamiento de episodios hemorrágicos en pacientes que sufren cirugía o procedimientos invasivos, se recomienda una dosis de 90 µg (rango 80 - 120 µg) por kg de peso corporal administrada a intervalos de 2 horas (1,5 - 2,5 horas). Deben administrarse por lo menos 3 dosis para asegurar una hemostasia eficaz. La vía de administración recomendada es en bolo intravenoso ya que puede darse una falta de eficacia relacionada con la perfusión continua.

Para aquellos pacientes sin resistencia, las plaquetas son primera línea de tratamiento en la trombostenia de Glanzmann.

Vía de Administración: Intravenosa.

Interacciones: Se desconoce el riesgo de una posible interacción entre Coagil VII® y concentrados de factores de coagulación. Se debe evitar el uso simultáneo de concentrados de complejos de protrombina, activados o no.

Se ha notificado que los antifibrinolíticos reducen la pérdida de sangre asociada a intervenciones quirúrgicas en pacientes hemofílicos, especialmente en cirugía ortopédica y cirugía en regiones ricas en actividad fibrinolítica, tales como la cavidad bucal. Sin embargo, la experiencia con la administración concomitante de antifibrinolíticos y terapia con Coagil VII® es limitada.

Efectos Adversos: Raramente se reportan reacciones de hipersensibilidad (entre 1 de cada 10.000 y 1 de cada 1.000 dosis).

Efectos adversos graves:

- Trombos en las arterias o en el corazón que han producido infarto de miocardio o cerebral.
- Trombos en las venas de los pulmones, piernas o en el lugar de la inyección.
- Trombos en el hígado principalmente en pacientes con enfermedad hepática, o sometidos a cirugía hepática.
- 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



En la gran mayoría de los casos reportados de trombos, los pacientes tenían predisposición a sufrir trastornos trombóticos debido a factores de riesgo preexistentes.

Efectos adversos menos graves

Con poca frecuencia (entre 1 de cada 1.000 y 1 de cada 100 dosis) se han reportado efectos adversos tales como reacciones alérgicas en la piel, fiebre y casos de respuesta inadecuada al tratamiento.

De forma rara (entre 1 de cada 10.000 y 1 de cada 1.000 dosis) se han reportado análisis de sangre que muestran cambios en el funcionamiento del hígado y náuseas.

Se han descrito casos de formación de anticuerpos frente a FVII (frecuente (=1/100 a <1/10)). En algunos casos los anticuerpos mostraron un efecto inhibitorio *in vitro*. En la mayoría de estos casos estaban presentes factores de riesgo que pueden haber contribuido al desarrollo de anticuerpos como tratamiento previo con plasma humano y/o factor VII derivado de plasma, mutación grave del gen FVII y sobredosis de FVII. Se debe monitorizar a los pacientes con deficiencia de factor VII tratados con Coagil VII® en busca de anticuerpos frente al factor VII.

Condición de Venta: Con fórmula médica.

Código ATC: B02BD08.

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

- Evaluación farmacológica.
- Inserto versión "INS-F7R-ALL-CO (1-mar-13)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar para el producto de la referencia información adicional *in vivo* sobre antigenicidad y potencia comparativa.

3.1.3.12. HYPERTET®

Expediente : 20050932

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Radicado : 2012084812 / 2013027373
Fecha : 2013/03/14
Interesado : Biotefar S.A.S.

Composición: Cada mL de solución contiene no menos de 250 unidades de antitoxina antitetánica (Inmunoglobulina Antitetánica (Humana)).

Forma farmacéutica: Solución inyectable para administración intravenosa.

Indicaciones: Profilaxis contra el tétano después de una herida en pacientes con inmunización incompleta o reciente.

Contraindicaciones: El riesgo de la enfermedad del tétanos una vez aparece es tal, que la administración del fármaco prima sobre cualquier contraindicación que éste pudiera tener.

Precauciones y Advertencias: No debe mezclarse con otros medicamentos. Debe administrarse con precaución en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia.

Dosificación y Grupo Etario:
Dosificación y administración

Programación de la dosificación profiláctica de rutina:

Adultos y niños de 7 años y mayores: HyperTET® S/D, 250 unidades se debe administrar mediante inyección intramuscular profunda. Al mismo tiempo, pero en una extremidad diferente y con otra jeringa, los toxoides de tétano y difteria absorbidos (Para uso en adultos) (Td) se deberán administrar siguiendo las instrucciones declaradas en el inserto del empaque del fabricante. Los adultos con historias inciertas de una serie de vacunación primaria completa deberán recibir la serie primaria utilizando el toxoide Td combinado. Para garantizar la protección continua, se deberán administrar dosis de refuerzo de Td cada 10 años.

Niños menores de 7 años de edad: En los niños pequeños la dosis profiláctica de rutina de la HyperTET® S/D se puede calcular por el peso corporal (4.0 unidades/kg). Sin embargo, puede ser aconsejable administrar el contenido completo de la jeringa de HyperTET® S/D (250 unidades) independientemente de la talla del niño, porque teóricamente la misma cantidad de la toxina será producida en el cuerpo del niño por el organismo que infecta el tétano que en el cuerpo de un adulto. Al mismo tiempo pero en una extremidad diferente y 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



una jeringa diferente, los toxoides de difteria y tétano y la vacuna contra la tos ferina absorbida (DTP) o los toxoides de difteria y tétano absorbidos (Para uso pediátrico) (DT), si la vacuna contra la tos ferina está contraindicada, se deberán administrar siguiendo las instrucciones contenidas en el inserto del empaque del fabricante.

Nota: La inyección única del toxoide tetánico sólo inicia la serie para producir inmunidad activa en el receptor. El médico deberá recalcarle al paciente sobre la necesidad de inyecciones adicionales del toxoide al mes y al año. Sin esto, la serie de inmunización activa estará incompleta. Si existe una contraindicación de utilizar preparaciones que contengan el toxoide tetánico en una persona que no haya completado la serie primaria de inmunización con el toxoide tetánico y que la persona tenga una herida que no esté limpia ni que sea menor, sólo se deberá administrar inmunización pasiva utilizando la globulina inmune al tétano.

La evidencia con que se cuenta indica que la vacunación primaria completa con el toxoide tetánico ofrece protección prolongada por >10 años en la mayoría de los receptores. En consecuencia, después de la vacunación primaria completa contra el tétano, los refuerzos –incluso para el manejo de heridas– se deben administrar sólo cada 10 años cuando las heridas sean menores y no estén contaminadas. En las demás heridas, el refuerzo es apropiado si el paciente no ha recibido el toxoide tetánico en los pasados 5 años. Las personas que hayan recibido como mínimo dos dosis del toxoide tetánico desarrollan rápidamente anticuerpos.

Como el tétano es realmente una infección local, el cuidado inicial apropiado de la herida es de suma importancia. El uso de la antitoxina es coadyuvante a este procedimiento. Sin embargo, en aproximadamente el 10% de los casos recientes de tétano, no se pudo determinar la implicación de ninguna herida u otra ruptura en la piel o en la membrana mucosa.

Tratamiento de los casos activos de tétano:

La terapia estándar para el tratamiento del tétano activo incluido el uso de HyperTET® S/D se deberá implementar inmediatamente. La dosis se deberá ajustar de acuerdo a la severidad de la infección.

Los medicamentos parenterales se deberán inspeccionar visualmente para determinar presencia de material particulado y decoloración antes de la administración, siempre y cuando la solución y en envase lo permitan. Estos no se deberán utilizar si hay presencia de material particulado y/o de decoloración.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



HyperTET® S/D es suministrada con una jeringa y un Protector de la Aguja UltraSafe® conectado para su protección y conveniencia. Por favor siga las instrucciones que se presentan a continuación para el uso apropiado de la jeringa y el Protector de la aguja UltraSafe®.

Instrucciones de Uso de la Jeringa

1. Retire la jeringa precargada del empaque. Levante la jeringa por el cilindro, no por el émbolo.
2. Gire el eje del émbolo en el sentido de las manecillas del reloj hasta que las roscas se asienten.
3. Con el protector de caucho de la aguja asegurado en la punta de la jeringa, empuje el eje del émbolo hacia delante unos cuantos milímetros para romper cualquier sello de fricción entre el tapón de caucho y el cilindro de la jeringa de vidrio.
4. Retire el protector de la aguja y expulse las burbujas de aire. [No retire el protector de caucho de la aguja para preparar el producto para la administración hasta inmediatamente antes del tiempo de inyección previsto.]
5. Proceda a la punción con la aguja hipodérmica.
6. Aspire antes de la inyección para confirmar que la aguja no quedó insertada en una vena o arteria.
7. Inyecte el medicamento.
8. Manteniendo sus manos detrás de la aguja, agarre el protector con la mano libre y deslícelo hacia delante en dirección a la aguja hasta que esté completamente cubierta y el protector haga clic en el sitio. Si no se escucha el clic audible, la protección podría no estar completamente activada. .
9. Coloque la jeringa de vidrio precargada completa con la protección activada en el recipiente de objetos punzantes apropiado para su adecuada disposición.

Un sin número de factores pueden reducir la eficacia de este producto o incluso producir como resultado en un efecto perjudicial después de su uso. Estos incluyen el almacenamiento y la manipulación inapropiados del producto después de que éste abandone nuestras manos, el diagnóstico, la dosis, el método de administración y las diferencias biológicas en los pacientes individualmente considerados. Debido a estos factores es importante que este producto sea almacenado adecuadamente y que las instrucciones de uso sean seguidas cuidadosamente durante su uso.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Código ATC: J06BB02

Vía de administración: Intramuscular.

Interacciones: Los anticuerpos de las preparaciones de inmunoglobulinas pueden interferir con la respuesta a las vacunas virales vivas como sarampión, paperas, polio y rubeola. Por lo tanto, el uso de estas vacunas se deberá diferir hasta aproximadamente 3 meses después de la administración de la Inmunoglobulina Antitetánica (Humana) – HyperTET® S/D.
No se conocen interacciones con otros productos.

Efectos Adversos:

Reacciones Adversas:

A veces se puede observar inflamación leve en el sitio de inyección y elevación leve de la temperatura. La sensibilidad a las inyecciones repetitivas de la inmunoglobulina humana es extremadamente rara.

En el curso de inyecciones rutinarias de números grupos de personas con inmunoglobulina se han presentado pocos casos aislados de edema angioneurótico, síndrome nefrótico y shock anafiláctico después de la inyección.

Sobredosis

Aunque no hay información disponible, la experiencia clínica con otras preparaciones de inmunoglobulinas sugiere que las únicas manifestaciones son dolor y sensibilidad en el sitio de inyección.

Condición de Venta: Únicamente bajo prescripción médica.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2012009092 generado por el concepto emitido en el Acta No. 46 de 2012, numeral 3.1.3.12, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica.
- Inserto versión 02 Rev. Noviembre 2010

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
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 aceptar el producto de la referencia:

Composición: Cada mL de solución contiene no menos de 250 unidades de antitoxina antitetánica (Inmunoglobulina Antitetánica (Humana)).

Forma farmacéutica: Solución inyectable para administración intravenosa.

Indicaciones: Profilaxis contra el tétano después de una herida en pacientes con inmunización incompleta o reciente.

Contraindicaciones: El riesgo de la enfermedad del tétanos una vez aparece es tal, que la administración del fármaco prima sobre cualquier contraindicación que éste pudiera tener.

Precauciones y Advertencias: No debe mezclarse con otros medicamentos. Debe administrarse con precaución en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia.

Dosificación y Grupo Etario:
Dosificación y administración

Programación de la dosificación profiláctica de rutina:

Adultos y niños de 7 años y mayores: HyperTET® S/D, 250 unidades se debe administrar mediante inyección intramuscular profunda. Al mismo tiempo, pero en una extremidad diferente y con otra jeringa, los toxoides de tétano y difteria absorbidos (Para uso en adultos) (Td) se deberán administrar siguiendo las instrucciones declaradas en el inserto del empaque del fabricante. Los adultos con historias inciertas de una serie de vacunación primaria completa deberán recibir la serie primaria utilizando el toxoide Td combinado. Para garantizar la protección continua, se deberán administrar dosis de refuerzo de Td cada 10 años.

Niños menores de 7 años de edad: En los niños pequeños la dosis profiláctica de rutina de la HyperTET® S/D se puede calcular por el peso corporal (4.0 unidades/kg). Sin embargo, puede ser aconsejable administrar el contenido completo de la jeringa de HyperTET® S/D (250 unidades) independientemente de la talla del niño, porque teóricamente la misma cantidad de la toxina será producida en el cuerpo del niño por 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



organismo que infecta el tétano que en el cuerpo de un adulto. Al mismo tiempo pero en una extremidad diferente y con una jeringa diferente, los toxoides de difteria y tétano y la vacuna contra la tos ferina absorbida (DTP) o los toxoides de difteria y tétano absorbidos (Para uso pediátrico) (DT), si la vacuna contra la tos ferina está contraindicada, se deberán administrar siguiendo las instrucciones contenidas en el inserto del empaque del fabricante.

Nota: La inyección única del toxoide tetánico sólo inicia la serie para producir inmunidad activa en el receptor. El médico deberá recalcarle al paciente sobre la necesidad de inyecciones adicionales del toxoide al mes y al año. Sin esto, la serie de inmunización activa estará incompleta. Si existe una contraindicación de utilizar preparaciones que contengan el toxoide tetánico en una persona que no haya completado la serie primaria de inmunización con el toxoide tetánico y que la persona tenga una herida que no esté limpia ni que sea menor, sólo se deberá administrar inmunización pasiva utilizando la globulina inmune al tétano.

La evidencia con que se cuenta indica que la vacunación primaria completa con el toxoide tetánico ofrece protección prolongada por >10 años en la mayoría de los receptores. En consecuencia, después de la vacunación primaria completa contra el tétano, los refuerzos –incluso para el manejo de heridas– se deben administrar sólo cada 10 años cuando las heridas sean menores y no estén contaminadas. En las demás heridas, el refuerzo es apropiado si el paciente no ha recibido el toxoide tetánico en los pasados 5 años. Las personas que hayan recibido como mínimo dos dosis del toxoide tetánico desarrollan rápidamente anticuerpos.

Como el tétano es realmente una infección local, el cuidado inicial apropiado de la herida es de suma importancia. El uso de la antitoxina es coadyuvante a este procedimiento. Sin embargo, en aproximadamente el 10% de los casos recientes de tétano, no se pudo determinar la implicación de ninguna herida u otra ruptura en la piel o en la membrana mucosa.

Tratamiento de los casos activos de tétano:

La terapia estándar para el tratamiento del tétano activo incluido el uso de HyperTET® S/D se deberá implementar inmediatamente. La dosis se deberá ajustar de acuerdo a la severidad de la infección.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
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 medicamentos parenterales se deberán inspeccionar visualmente para determinar presencia de material particulado y decoloración antes de la administración, siempre y cuando la solución y en envase lo permitan. Estos no se deberán utilizar si hay presencia de material particulado y/o de decoloración.

HyperTET® S/D es suministrada con una jeringa y un Protector de la Aguja UltraSafe® conectado para su protección y conveniencia. Por favor siga las instrucciones que se presentan a continuación para el uso apropiado de la jeringa y el Protector de la aguja UltraSafe®.

Instrucciones de Uso de la Jeringa

1. Retire la jeringa precargada del empaque. Levante la jeringa por el cilindro, no por el émbolo.
2. Gire el eje del émbolo en el sentido de las manecillas del reloj hasta que las roscas se asienten.
3. Con el protector de caucho de la aguja asegurado en la punta de la jeringa, empuje el eje del émbolo hacia delante unos cuantos milímetros para romper cualquier sello de fricción entre el tapón de caucho y el cilindro de la jeringa de vidrio.
4. Retire el protector de la aguja y expulse las burbujas de aire. [No retire el protector de caucho de la aguja para preparar el producto para la administración hasta inmediatamente antes del tiempo de inyección previsto.]
5. Proceda a la punción con la aguja hipodérmica.
6. Aspire antes de la inyección para confirmar que la aguja no quedó insertada en una vena o arteria.
7. Inyecte el medicamento.
8. Manteniendo sus manos detrás de la aguja, agarre el protector con la mano libre y deslícelo hacia delante en dirección a la aguja hasta que esté completamente cubierta y el protector haga clic en el sitio. Si no se escucha el clic audible, la protección podría no estar completamente activada.
9. Coloque la jeringa de vidrio precargada completa con la protección activada en el recipiente de objetos punzantes apropiado para su adecuada disposición.

Un sin número de factores pueden reducir la eficacia de este producto o incluso producir como resultado en un efecto perjudicial después de su

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



uso. Estos incluyen el almacenamiento y la manipulación inapropiados del producto después de que éste abandone nuestras manos, el diagnóstico, la dosis, el método de administración y las diferencias biológicas en los pacientes individualmente considerados. Debido a estos factores es importante que este producto sea almacenado adecuadamente y que las instrucciones de uso sean seguidas cuidadosamente durante su uso.

Vía de administración: Intramuscular.

Interacciones: Los anticuerpos de las preparaciones de inmunoglobulinas pueden interferir con la respuesta a las vacunas virales vivas como sarampión, paperas, polio y rubeola. Por lo tanto, el uso de estas vacunas se deberá diferir hasta aproximadamente 3 meses después de la administración de la Inmunoglobulina Antitetánica (Humana) – HyperTET® S/D.

No se conocen interacciones con otros productos.

Efectos Adversos:

Reacciones Adversas:

A veces se puede observar inflamación leve en el sitio de inyección y elevación leve de la temperatura. La sensibilidad a las inyecciones repetitivas de la inmunoglobulina humana es extremadamente rara.

En el curso de inyecciones rutinarias de números grupos de personas con inmunoglobulina se han presentado pocos casos aislados de edema angioneurótico, síndrome nefrótico y shock anafiláctico después de la inyección.

Sobredosis

Aunque no hay información disponible, la experiencia clínica con otras preparaciones de inmunoglobulinas sugiere que las únicas manifestaciones son dolor y sensibilidad en el sitio de inyección.

Condición de Venta: Venta bajo prescripción médica

Así mismo, se recomienda aceptar el Inserto versión 02 Rev. Noviembre 2010, para el producto de la referencia.

Norma farmacológica: 18.2.0.0.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



3.1.3.13. INSULINA GLARGINA 100 UI / mL

Expediente : 20060088
Radicado : 2013028676
Fecha : 2013/03/19
Interesado : Elixym Bioharmaceutical S.A.S.
Fabricante : Wockhardt Limited.

Composición: Cada mL contiene 100 UI de insulina glargina.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: La insulina glargina es un análogo de insulina indicada para una única administración diaria subcutánea en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2 que requieren insulina para el control de la hiperglucemia.

Contraindicaciones: La insulina glargina no debe utilizarse en pacientes con hipersensibilidad a la insulina glargina o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones: Insulina glargina no está destinada para la administración intravenosa. La administración intravenosa de la dosis subcutánea habitual podría provocar una hipoglucemia grave. La insulina glargina no es la insulina de elección para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. En cambio, la insulina regular por vía intravenosa se recomienda en estos casos.

Advertencias: No informa.

Dosificación y Grupo Etario: La insulina glargina se administra por vía subcutánea una vez al día. El rango medio de requerimiento insulínico total diario para el mantenimiento en pacientes diabéticos tipo 1 se sitúa entre 0,5 y 1,0 UI / kg. Además, en la resistencia a la insulina, el requerimiento diario de insulina puede ser sustancialmente mayor. En los pacientes con diabetes tipo 2, los requerimientos de insulina son menores, es decir aproximadamente 0.3-0.6 UI / kg / día.

Vía de Administración: Subcutánea.

Interacciones: Sustancias que pueden que pueden intensificar el efecto hipoglucemiante y la susceptibilidad a la hipoglucemia incluyen: agentes antidiabéticos orales, inhibidores de la ECA, pentoxifilina, perhexilina, disopiramida, fibratos, fluoxetina, inhibidores de la MAO, dextropropoxifeno ,

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



salicilatos, sulfonamidas antibióticos. Sustancias que pueden reducir el efecto hipoglucemiante y la susceptibilidad a la hiperglucemia incluyen: corticosteroides, danazol, diazóxido, diuréticos, glucagón, isoniazida, los anticonceptivos orales, los derivados de la fenotiazina, la somatotropina, los agentes simpaticomiméticos (p.ej. epinefrina [adrenalina] salbutamol, terbutalina), hormonas tiroideas, inhibidores de la proteasa y medicamentos antipsicóticos atípicos (por ejemplo, la olanzapina y clozapina). Betabloqueadores, la clonidina, las sales de litio o el alcohol pueden potenciar o debilitar el efecto hipoglucemiante de la insulina. La pentamidina puede provocar hipoglucemia, que puede a veces ser seguida por hiperglucemia.

Efectos Adversos: Hipoglucemia, hiperglucemia y cetoacidosis, edema, reacciones alérgicas.

Condición de Venta: Con prescripción facultativa.

Código ATC: A10AE04.

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 considera que el interesado debe presentar información completa incluyendo estudios preclínicos comparativos y clínicos.

3.1.3.14. INSULINA GLARGINA 100 UI/mL

Expediente : 20060229
Radicado : 2013030532
Fecha : 2013/03/21
Interesado : Vitalchem Laboratories de Colombia S.A.
Fabricante : Landsteiner Scientific S.A. de C.V.

Composición: Cada mL contiene 100 UI de Insulina Glargina.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

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

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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

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

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

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

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

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

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

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

En caso de control insuficiente de la glucosa o de una tendencia a episodios de hiper o hipoglucemia antes de considerar un ajuste de la dosis debe revisarse

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
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 apego de los pacientes al régimen de tratamiento prescrito, los sitios de inyección, la técnica de inyección y cualquier otro factor que pudiera influir.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Antidiabéticos orales
- Inhibidores de la ECA
- Salicilatos
- Disopiramida

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Fibratos
- Fluoxetina
- Inhibidores de la MAO
- Pentoxifilina
- Propoxifeno
- Antibióticos sulfona-mídicos
- Quinolonas

Medicamentos que pueden condicionar efecto hipoglucemiante son:

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

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

Efectos Adversos:

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

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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

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

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

Asociación del uso de insulina Glargina y el desarrollo de cáncer 1-5: recientemente se han publicado datos sobre la posible asociación entre el uso de insulina glargina y desarrollo de cáncer. Los reportes procedentes de Europa corresponden a tres estudios, realizados en Suecia, Escocia, Alemania.

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

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Que no se observó esta asociación con otros tipos de cáncer.

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

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

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

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

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

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

1. En el momento actual, no se cuenta con evidencia científica que asegure que hay una relación directa entre el uso de insulina glargina y desarrollo de cáncer
2. No hay evidencia de riesgo en pacientes con diabetes tipo 1, dado que los estudios incluyeron fundamentalmente pacientes con diabetes tipo 2.
3. Los análogos de insulina de “acción corta” no parecen asociarse a este riesgo potencial.

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

Condición de Venta: Con formula facultativa.

Código ATC: A10A E04.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
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 considera que el interesado debe presentar información completa incluyendo caracterización fisicoquímica y biológica, estudios preclínicos comparativos y clínicos, para el producto de la referencia.

3.1.3.15. MYOKINASE

Expediente : 20046131
Radicado : 13023935
Fecha : 2013/03/22
Interesado : Sicmafarma S.A.S

Composición: Cada vial contiene estreptoquinasa recombinante 1.500.000 UI de estreptoquinasa purificada como ingrediente activo (300 UI r estreptoquinasa por mL, cuando se reconstituye el contenido del vial con 5 mL de solución salina fisiológica).

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para inyección

Indicaciones: Tratamiento de infarto agudo miocárdico dentro de las 12 horas después de su inicio, con elevación persistente del segmento ST o bloqueo de rama izquierda reciente.

Contraindicaciones: Myokinase no se debe usar en caso de reacciones alérgicas severas al producto. Debido al alto riesgo de hemorragia durante la terapia trombolítica; en las siguientes situaciones no se debe administrar Myokinase:

- Hemorragias internas recientes o existentes
- Todas las formas de reducción de la coagulación sanguínea, en particular la fibrinólisis espontánea y los trastornos extensos de la coagulación.
- Insultos cerebrovasculares recientes, cirugía intracraneal o intraepidural
- Neoplasma intracraneal
- Trauma reciente en la cabeza
- Malformación arteriovenosa o aneurisma

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

- Neoplasma conocido con riesgo de hemorragia
- Pancreatitis aguda
- Hipertensión incontrolable con valores sistólicos por encima de 200 mmHg y/o valores diastólicos por encima de 100 mmHg o cambios retinales hipertensivos grados II/ITV
- Implante reciente de prótesis de vasos
- Tratamiento simultáneo con anticoagulantes orales (NR>1.3)
- Daño severo del hígado o riñón
- Endocarditis o pericarditis Casos aislados de pericarditis, mal diagnosticado como infarto agudo miocárdico y tratados con estreptoquinasa, han resultado en efusiones pericardiales incluyendo taponamiento.
- Diátesis hemorrágica conocida.
- Operaciones importantes recientes (días 6 a 10 después de la cirugía, dependiendo de la severidad de la intervención quirúrgica)
- Operaciones invasivas, por ejemplo, biopsia reciente de órganos, masaje cardíaco por pecho cerrado (traumático) a largo plazo.

Myokinase está contraindicada durante el embarazo. No existe evidencia de la seguridad del medicamento durante el embarazo, no hay evidencia de los trabajos con animales que esté libre de peligros, El sangrado y las reacciones anafilácticas pueden causar aborto y muerte fetal, especialmente cuando se administra Myokinase dentro de las primeras 18 semanas de embarazo. Utilice solamente cuando no exista una alternativa más segura.

No se sabe si la estreptoquinasa se excreta en la leche materna. La leche materna se debe desechar durante las primeras 24 horas después de la terapia trombolítica.

Precauciones y Advertencias:

Beneficios individuales y precauciones del riesgo.

El riesgo de la terapia en el caso de eventos tromboembólicos que pongan en peligro la vida, en particular las hemorragias, se debe compensar contra el beneficio anticipado en casos tales como:

- Sangrado gastrointestinal severo reciente, por ejemplo, úlcera péptica activa.
- Riesgo de hemorragia local severa, por ejemplo, en caso de aortografía por ruta lumbar.
- Trauma reciente y resucitación cardiopulmonar

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Operaciones invasivas, por ejemplo, intubación reciente.
- Punción de vasos no son compresibles, inyecciones intramusculares,
- Parto, aborto reciente
- Enfermedades del tracto urogenital con fuentes existentes o potenciales de sangrado (implante de catéter de vejiga)
- Enfermedad trombótica séptica conocida
- Degeneración severa del vaso arteroesclerótico, enfermedades cerebrovasculares
- Enfermedades pulmonares cavernosas, por ejemplo, tuberculosis abierta.
- Defectos de la válvula mitral o fibrilación arterial

Anticuerpos antiestreptoquinasa

- Debido a la alta probabilidad de resistencia debido a los anticuerpos antiestreptoquinasas, la repetición del tratamiento con Myokinaso o productos que contengan estreptoquinasa no puede ser efectiva si se administra por más de cinco días, particularmente entre el día 5 y el mes 12 después del tratamiento inicial.

Igualmente se puede reducir el efecto terapéutico en pacientes con infecciones recientes por estreptococos tales como faringitis estreptococal, fiebre reumática aguda y glomerulonefritis aguda.

Velocidad de infusión y profilaxis con corticosteroides:

Al comienzo de la terapia se observa comúnmente una caída en la presión arterial, taquicardia o bradicardia (en casos individuales que lleguen casi a un colapso). Por lo tanto, al comienzo de la terapia la infusión se debe hacer lentamente.

Pretratamiento con derivados de heparina o cumarina

Si el paciente está bajo heparinización activa, se debe neutralizar mediante la administración de sulfato de protamina antes del comienzo de la terapia trombolítica. El tiempo de la trombina no debe ser mayor a dos veces el valor del control normal antes de iniciar la terapia trombolítica en pacientes tratados previamente con derivados de la cumarina, la INR (velocidad normalizada Internacional), debe ser menor a 1.3. antes de iniciar la infusión de estreptoquinasa.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
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 simultáneo con ácido acetilsalicílico:

El estudio ISIS 2 se observó un efecto positivo, mutuamente reforzador del ácido acetilsalicílico y la estreptoquinasa en la expectativa de vida de los pacientes con infarto miocárdico sospechado. La administración del ácido acetilsalicílico se debe empezar antes de la terapia de estreptoquinasa y se puede continuar durante por lo menos un mes.

La Myokinase no está indicada para la restauración de la patencia de los catéteres intravenosos.

Dosificación y Grupo Etario:

Reconstituir el contenido de la ampolla de Myokinase con 5 mL de solución salina fisiológica estéril o dextrosa (5%), dirigiendo el diluyente a lo largo de la ampolleta y no sobre el polvo del medicamento. Evitar agitar (puede causar espumado) y enrollar suavemente e inclinar la ampolleta para reconstituir. Retirar el contenido reconstituido de la ampolleta, diluir lentamente en 50 – 200 mL más de solución salina fisiológica o dextrosa 5%. Infundir intravenosamente durante un periodo de una hora. Durante la reconstitución con solución salina fisiológica se obtiene una solución transparente a amarilla clara.

Adultos

Administración sistémica: Se debe infundir intravenosamente una sola dosis de 1.500.000 UI de Myokinase durante aproximadamente 60 minutos.

Administración intracoronaria local: Un bolo de 20.000 UI de Myokinase debe ser seguido por una infusión de mantenimiento de 2000 UI a 1.000 UI por minuto durante 30 a 90 minutos dependiendo del logro de la patencia de la arteria coronaria.

Pacientes pediátricos:

No se ha establecido la seguridad y eficiencia de Myokinase en niños, bebés y recién nacidos.

Condición de Venta: Venta bajo fórmula facultativa.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Acta No. 03 de 2013, numeral 3.1.3.11, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Evaluación farmacológica.
- Inserto Versión: BF0326/02 Fecha: 27/06/2011.

De igual forma el interesado aclara que la composición correcta del producto es:

Composición: Cada vial contiene estreptoquinasa recombinante 1.500.000 UI de estreptoquinasa purificada como ingrediente activo (300.000 UI r estreptoquinasa por mL, cuando se reconstituye el contenido del vial con 5 mL de solución salina fisiológica).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe complementar la información sobre el sistema y proceso de producción, incluyendo los perfiles de impurezas relacionados con los mismos.

3.10. DERECHOS DE PETICIÓN

3.10.1. PIRFENIDONA

Radicado : 13032367
Fecha : 2013/04/24
Interesado : Biotoscana

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora suspender el estudio de evaluación farmacológica del producto Pirfenidona, bajo expediente 20054570, solicitado por Biotechnik S.A.S., teniendo en cuenta que el investigador de ésta molécula es la Sociedad Intermune de Estados Unidos quienes solo autorizaron a Biotoscana para presentar la solicitud de Evaluación Farmacológica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo de la información presentada por el interesado, e informa que tendrá en cuenta la misma dentro del trámite de evaluación farmacológica para el producto Pirfenidona, con expediente 20054570, radicado por Biotechnik S.A.S. con número 2012123286, requerido por ésta Sala mediante Acta No. 03 de 2013, numeral 3.1.1.7.

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



Siendo las 16:30 horas del 14 de mayo de 2013, se da por terminada la sesión ordinaria presencial y se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

OLGA CLEMENCIA BURITICÁ A.
Miembro SEMPB Comisión Revisora

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MARIO FRANCISCO GUERRERO PABÓN
Miembro SEMPB Comisión Revisora

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL GUTIERREZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

LUCÍA DEL ROSARIO ARTEAGA DE GARCÍA
Miembro SEMPB Comisión Revisora

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
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**

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