



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 01 de 2021-cuarta parte

SESIÓN EXTRAORDINARIA PERMANENTE DEL 10 DE MAYO DE 2021

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR

- 3.1. MOLÉCULAS NUEVAS
- 3.1.1. Medicamentos de síntesis

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 8:00 horas se da inicio a la sesión de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, previa verificación del quórum:

Jorge Eliecer Olarte Caro
Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
José Gilberto Orozco Díaz
Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Kenny Cristian Díaz Bayona
Sindy Pahola Pulgarin Madrigal
Natalia Ardila Chantre
Diego Alejandro Gutiérrez Triana
Edwin Leonardo López Ortega
Guillermo José Pérez Blanco

Secretaria de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y
Medicamentos Biológicos
Leia Esther Hidalgo Urrea

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

No aplica

3. TEMAS A TRATAR

- 3.1 MOLÉCULAS NUEVAS
- 3.1.1 Medicamentos de síntesis

3.1.1.1. CONTROL-EX®200 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20201551
Radicado : 20211080899
Fecha : 26/04/2021

Acta No. 01 de 2021 SEMNNIMB-cuarta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado : Laboratorios Bussié S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 200 mg de Favipiravir

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Tratamiento para la nueva infección por coronavirus (COVID-19).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a favipiravir o cualquier componente de este medicamento. Insuficiencia hepática grave (clase C según Child-Pugh). Etapas terminales de insuficiencia renal (TFG <30 ml / min). Embarazo o planificación del embarazo.

Periodo de lactancia. Edad menor a 18 años.

Precauciones y advertencias:

Pacientes con gota o antecedentes de gota, y pacientes con hiperuricemia (el nivel de ácido úrico en sangre puede aumentar y los síntomas pueden agravarse), pacientes de edad avanzada, pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada (clase A y B según Child-Pugh), pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG <60 ml/min y ≥ 30 ml/min).

Precauciones especiales:

El uso del medicamento está permitido solo para pacientes hospitalizados.

El desarrollo de una reacción adversa debe informarse debidamente para llevar a cabo las actividades de farmacovigilancia respectivas.

El Favipiravir es fototóxico. Por lo tanto, es necesario tomar las precauciones adecuadas al utilizar CONTROL-EX: los pacientes deben evitar la insolación directa y/o la luz brillante debido al riesgo de fotosensibilización. Si es necesario, use protector solar y ropa adecuada para proteger las áreas expuestas del cuerpo (cara, manos) de la luz solar directa.

Antes de la prescripción de FAVIPIRAVIR, se proporcionará al paciente la información escrita sobre la eficacia y los riesgos asociados con el uso del medicamento (incluido el riesgo de afectar al embrión y al feto) y se obtendrá su consentimiento por escrito para usar el medicamento.

Debido a que se han observado muertes embrionarias y teratogenicidad en estudios no clínicos en animales, FAVIPIRAVIR no se prescribirá a mujeres embarazadas y presumiblemente embarazadas.

1) FAVIPIRAVIR está contraindicado en mujeres embarazadas, así como en hombres y mujeres durante períodos de planificación del embarazo. Al prescribir FAVIPIRAVIR a mujeres capaces de tener hijos (incluidas las mujeres posmenopáusicas con al menos 2 años), es necesario confirmar un resultado negativo de la prueba de embarazo antes del tratamiento. Se realizará una prueba de embarazo repetida después de tomar el medicamento.

A los hombres y mujeres que sean capaces de tener hijos se les deberá explicar detalladamente los riesgos e instruir sobre la necesidad de usar anticonceptivos efectivos mientras se toma el medicamento y dentro de 1 mes después de la finalización del

Acta No. 01 de 2021 SEMNNIMB-cuarta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento (condón con espermicida). Bajo el supuesto de un posible embarazo, es necesario dejar de tomar el medicamento inmediatamente y consultar a un médico.

2) Al distribuirse en el cuerpo humano, FAVIPRAVIR penetra en los espermatozoides. Al prescribir el medicamento a pacientes-varones, se les explicará detalladamente los riesgos e instruirá sobre la necesidad de usar anticonceptivos más efectivos al momento de una relación sexual durante el tratamiento y los 3 meses posteriores a su finalización (uso de condón con espermicida). Además, es necesario advertir a los hombres de no tener relaciones sexuales con mujeres embarazadas.

3) Al distribuirse en el cuerpo humano, FAVIPRAVIR penetra en la leche materna. Al recetar el medicamento a mujeres en periodo de lactancia, se les explicará detalladamente los riesgos e instruirá sobre la necesidad de evitar la lactancia durante la administración del medicamento y los 7 días posteriores a su finalización.

Embarazo:

Se han observado muertes embrionarias tempranas y teratogenicidad en estudios de favipiravir no clínicos con dosis clínicas o menores.

FAVIPRAVIR está contraindicado en mujeres embarazadas, así como en hombres y mujeres durante períodos de planificación del embarazo. Al prescribir FAVIPRAVIR a mujeres capaces de tener hijos (incluidas las mujeres posmenopáusicas con menos de 2 años), es necesario confirmar un resultado negativo de la prueba de embarazo antes del tratamiento. Se realizará una prueba de embarazo repetida después de tomar el medicamento. Se deberán utilizar métodos anticonceptivos efectivos (uso de condón con espermicida) mientras se toma el medicamento y después de finalizar el tratamiento: 1 mes para mujeres y 3 meses para hombres.

Lactancia:

Al tomar FAVIPRAVIR, las mujeres lactantes deben dejar de amamantar durante el período de administración del medicamento y 7 días después de retirado, ya que el metabolito primario del favipiravir penetra en la leche materna.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
Se debe tener cuidado al conducir vehículos y trabajar con máquinas.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas observadas en un estudio clínico en pacientes con la nueva infección por coronavirus (COVID-19)

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa a medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareo
Trastornos cardiacos	Fibrilación auricular
Trastornos vasculares	Hiperemia
Trastornos gastrointestinales	diarrea, náusea, vomito, constipación, malestar epigástrico
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor torácico, astenia, enantema
Datos instrumentales y de laboratorio	Incremento de la actividad de alanina aminotransferasa (ALT), incremento de la actividad de aspartato aminotransferasa (AST), incremento de la actividad de ácido úrico en sangre, incremento de la actividad de enzimas hepáticas, incremento de la actividad de las transaminasas

En un estudio clínico de Favipiravir en pacientes con infección por influenza, se observaron reacciones adversas en 6 de 60 pacientes (10%), incluyendo vómito en 2 (3,3%) pacientes, náusea en 1 (1,7%) paciente, aumento de la actividad de alanina aminotransferasa (ALT) y aumento de la actividad de aspartato aminotransferasa (AST) en 1 (1,7%) paciente y dolor torácico en 1 (1,7%) paciente. Estas reacciones adversas, a excepción del dolor torácico de origen desconocido, son consistentes con las reacciones adversas a medicamentos conocidas de favipiravir presentadas en la Tabla.

La evaluación de la frecuencia de las reacciones adversas se basa en la clasificación de la OMS: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10000$), frecuencia desconocida (no es posible determinar la frecuencia según los datos disponibles).

Clasificación por enfermedades, órganos y sistemas	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<i>Frecuente:</i> neutropenia, leucopenia <i>Rara:</i> leucocitosis, monocitosis, reticulocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<i>Frecuente:</i> hiperuricemia, hipertrigliceridemia <i>Infrecuente:</i> glucosuria <i>Rara:</i> hipocalcemia.
Trastornos del sistema inmunológico	<i>Infrecuente:</i> erupción <i>Rara:</i> eccema, picazón.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.	<i>Rara:</i> asma bronquial, dolor de garganta, rinitis, nasofaringitis.
Trastornos del tracto gastrointestinal	<i>Frecuente:</i> diarrea. <i>Infrecuente:</i> náuseas, vómitos, dolor abdominal. <i>Rara:</i> molestias abdominales, úlcera duodenal, heces con sangre, gastritis.
Trastornos del hígado y del tracto biliar	<i>Frecuente:</i> aumento de la actividad de aspartato aminotransferasa (AST), aumento de la actividad de alanina aminotransferasa (ALT), aumento de la actividad de gamma-glutamyl-transferasa (γ-GT) <i>Rara:</i> aumento de la actividad de la fosfatasa alcalina (FA), aumento de los niveles de bilirrubina en la sangre.
Otros	<i>Rara:</i> comportamiento anormal, aumento de la actividad de la creatina-fosfocinasa (CPK), hematuria, pólipos en las amígdalas, hiperpigmentación, trastornos del gusto, hematomas, visión borrosa, dolor ocular, mareos, extrasístole supraventricular, dolor torácico.

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del correo: reportes.foram@bussie.com.co

Interacciones:

El FAVIPIRAVIR no es metabolizado por el citocromo P450, es metabolizado principalmente por el aldehído oxidasa, y parcialmente metabolizado por la xantina oxidasa. El FAVIPIRAVIR inhibe el aldehído oxidasa y la CYP2C8, pero no induce el citocromo P450.

Productos medicinales	Signos, síntomas y tratamiento	Mecanismo de acción y factores de riesgo
Pirazinamida	Hiperuricemia	Además, se observó un aumento en la reabsorción de ácido úrico en los túbulos renales
Repaglinida	La concentración de Repaglinida en la sangre puede aumentar y pueden desarrollarse reacciones adversas a repaglinida.	La inhibición de CYP2C8 conduce a un aumento de la concentración sanguínea de Repaglinida
Teofilina	La concentración de favipiravir en la sangre puede aumentar, pueden desarrollarse reacciones adversas a favipiravir	La interacción farmacológica con la xantina oxidasa puede conducir a un aumento de la concentración sanguínea de favipiravir
Famciclovir, sulindaco	La efectividad de estos medicamentos puede verse reducida.	La inhibición del aldehído oxidasa por favipiravir puede conducir a una disminución de la concentración sanguínea de formas activas de estos medicamentos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Por vía oral, 30 minutos antes de la comida. FAVIPIRAVIR se prescribe como tratamiento hospitalario o ambulatorio bajo prescripción y control médico.

Nueva infección por coronavirus (COVID-19)
FAVIPIRAVIR se prescribe en adultos de acuerdo con el régimen estándar según el peso corporal del paciente:

Para los pacientes con un peso corporal inferior a 75 kg: 1600 mg 2 veces el Día 1, luego 600 mg 2 veces al día durante los Días 2 al 10.

Para los pacientes con un peso corporal de 75 kg y más: 1800 mg 2 veces el Día 1, luego 800 mg 2 veces al día durante los Días 2 a 10.

La duración total del tratamiento será de 10 días o hasta que se confirme la eliminación del virus, dependiendo de lo que ocurra primero (dos pruebas de PCR negativas secuenciales dentro de un período de 24 horas mínimo).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211080899
- Información para prescribir Versión 1, 29 Enero de 2021 allegada mediante radicado No. 20211080899

Acta No. 01 de 2021 SEMNNIMB-cuarta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información allegada es insuficiente para establecer un balance beneficio-riesgo favorable.

La información allegada consiste en estudios preclínicos y clínicos relacionados con la indicación de favipiravir en influenza. En relación con la indicación solicitada “tratamiento para la nueva infección por coronavirus (COVID-19)” se allega el análisis interino del estudio “Open-label randomized Phase II/III comparative clinical study of favipiravir efficacy and safety in patients hospitalized with COVID-19”, en el que comparan dos dosis de favipiravir vs. tratamiento estándar, que incluye medicamentos que no han demostrado eficacia.

La primera fase del estudio incluyó 60 pacientes, encontrando que, se insinúa una disminución del tiempo de aclaramiento en el grupo que recibió favipiravir sin que hayan encontrado diferencia estadísticamente significativa en la variable principal aclaramiento viral al día 10. En otras variables tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas y, llama la atención que, al momento del análisis interino, una mayor proporción de pacientes del grupo control había recibido alta hospitalaria (75.0% de pacientes del grupo favipiravir 1600/600 mg, 85.0% del grupo favipiravir 1800/800 mg y 90.0% de los pacientes del grupo terapia estándar).

Presenta resultados parciales de análisis interino de la segunda fase que, al parecer, incluyó 270 pacientes adicionales, no presenta el desenlace de la variable primaria aclaramiento viral al día 10, encuentran diferencia estadísticamente significativa en tiempo medio de eliminación del virus 4 vs. 6 días; no encuentra diferencia estadísticamente significativa en la variable mejoría clínica. Llama la atención que no presenta resultados sobre variables de relevancia clínica; como muerte, estancia hospitalaria, ingreso a UCI, requerimiento de ventilación mecánica, entre otras.

Otro estudio que presenta es el de Cai (2020), estudio abierto en el que comparan 35 pacientes que recibieron favipiravir vs. 45 pacientes que recibieron lopinavir/ritonavir, encontrando un menor tiempo de aclaramiento viral y una mejora en el TAC de tórax, no es clara la relevancia clínica de estas diferencias y existe alto riesgo de sesgo por el reducido número de pacientes, por ser un estudio abierto y utilizar un comparador “activo” que no ha demostrado utilidad terapéutica en la indicación.

Por lo anterior, la Sala encuentra que existe incertidumbre sobre el efecto de favipiravir en la indicación “tratamiento para la nueva infección por coronavirus (COVID-19)”, no es clara la relevancia clínica de las diferencias encontradas en tiempo de aclaramiento viral respecto a los tratamientos con los que se comparó, para los cuales, tampoco hay evidencia de un balance beneficio-riesgo favorable.

La Sala le informa al interesado que este principio activo fue conceptuado en el Acta No. 23 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.1 y ratifica que favipiravir es un fármaco que se encuentra todavía en investigación para Covid-19 y, a la luz de la Resolución 730 de mayo de 2020, es posible el uso compasivo en el marco de investigaciones para pacientes que no sean elegibles para participar en los ensayos clínicos.

La Sala requiere al interesado presentar resultados definitivos del estudio “Open-label randomized Phase II/III comparative clinical study of favipiravir efficacy and safety in patients hospitalized with COVID-19” y evidencia clínica adicional de adecuada calidad metodológica que permita establecer un balance beneficio riesgo

Acta No. 01 de 2021 SEMNNIMB-cuarta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

de favipiravir en la indicación “tratamiento para la nueva infección por coronavirus (COVID-19)”. Es de conocimiento de la Sala que existen otros estudios clínicos en desarrollo, por lo que se considera prudente esperar los resultados de los mismos, que permitan resolver las incertidumbres en relación con los efectos benéficos y adversos del favipiravir en pacientes con COVID-19.

En cuanto al plan de gestión de riesgos-PGR:
Una vez revisada la versión 1.0 del plan de gestión de riesgos, se considera que el interesado debe presentar información detallada que permita conocer las características específicas sobre el estudio prospectivo propuesto como parte del plan de farmacovigilancia en el posible uso; así mismo, se requiere información adicional sobre el posible programa de capacitación a profesionales de la salud.

Finalmente, en cuanto a los aspectos de calidad, éstos se relacionarán y detallarán en el acto administrativo correspondiente.

Siendo las 10:00 del día 10 de mayo de 2021, se da por terminada la sesión.
Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ Miembro SEMNNIMB	JORGE OLARTE CARO Miembro SEMNNIMB
MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO Miembro SEMNNIMB	MARIO FRANCISCO GUERRERO Miembro SEMNNIMB
FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL Miembro SEMNNIMB	JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ Miembro SEMNNIMB
KERVIS ASID RODRÍGUEZ V. Miembro SEMNNIMB	KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA Miembro SEMNNIMB
SINDY PAHOLA PULGARIN MADRIGAL Miembro SEMNNIMB	NATALIA ARDILA CHANTRÉ Miembro SEMNNIMB
DIEGO ALEJANDRO GUTIÉRREZ TRIANA Miembro SEMNNIMB	EDWIN LEONARDO LÓPEZ ORTEGA Miembro SEMNNIMB
LEIA ESTHER HIDALGO URREA Secretaria SEMNNIMB	GUILLERMO JOSÉ PÉREZ BLANCO Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos Presidente SEMNNIMB