

COMISIÓN REVISORA**SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS****ACTA No. 03 Segunda Parte****SESIÓN ORDINARIA - PRESENCIAL****30 y 31 DE ENERO, 01 y 02 DE FEBRERO DE 2017**

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES**
 - 3.7. RESPUESTA LLAMADO A REVISIÓN DE OFICIO**
 - 3.8. RECURSOS DE REPOSICIÓN**
 - 3.10. DERECHOS DE PETICIÓN**
 - 3.11. CONSULTAS**
 - 3.12. ACLARACIONES**
 - 3.13. INSERTOS**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA**1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM**

Siendo las 7:30 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
Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
Dra. Lucía del Rosario Arteaga de García
Dr. Jose Gilberto Orozco Díaz

Secretaría Ejecutiva de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos
Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

No aplica

3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.3.1. BLEOMICINA POLVO LIOFILIZADO PARA INYECCION VIAL POR 15UI

Expediente : 20010927
Radicado : 2016164510
Fecha : 18/11/2016
Interesado : AL Pharma S.A.

Composición: Cada vial contiene 15UI de Bleomicina sulfato equivalente a bleomicina.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a una solución inyectable

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de carcinoma de células escamosas carcinoma testicular y linfomas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la bleomicina, embarazo, grupos etáreos menores hasta cuando se demuestre su inocuidad. Reacciones de tipo anafiláctico concomitantes. Adminístrese con precaución en pacientes con alteraciones hepáticas, renales y pulmonares. Uso concomitante con otros antineoplásicos.

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

Nuevas indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de carcinoma de células escamosas carcinoma testicular y linfomas, uso pediátrico en las indicaciones oncológicas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa que la carta allegada por el INVIMA consistía en una invitación a instar a los titulares de productos con ciertos principios activos con el fin de recolectar información y

soportes de las indicaciones mencionadas y surtir al trámite pertinente ante este instituto.

3.7. RESPUESTA LLAMADO A REVISIÓN DE OFICIO

3.7.1. FLOLAN® INYECTABLE 1,5 mg

Expediente : 19919673
Radicado : 2014035168
Fecha : 19/10/2016
Fecha CRC : 27/10/2016
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición : Cada vial contiene 1.5mg de Epoprostenol sódico equivalente a
epoprostenol

Forma Farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Diálisis renal: el uso de flolan se indica en la diálisis renal cuando el uso de heparina conlleve a un alto riesgo de ocasionar o agravar el sangrado, o cuando el uso de heparina se contraindique por otro motivo. hipertensión arterial pulmonar: flolan está indicado en la hipertensión arterial pulmonar (pah por sus siglas en inglés) con el fin de mejorar la capacidad para el ejercicio. Los estudios en los que se estableció la eficacia incluyeron predominantemente pacientes con sintomatología clase funcional iii-iv de la oms y pah de etiología idiopática o hereditaria o pah asociada a enfermedad de tejido conectivo.

Contraindicaciones y advertencias: contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco. Pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva secundaria a una disfunción ventricular izquierda grave. No debería ser utilizado de forma crónica en los pacientes que desarrollan un edema pulmonar durante el periodo de ajuste de la dosis. Se debe tener cuidado en evitar la extravasación durante su administración y el consiguiente riesgo de lesión tisular. Es recomendable efectuar una monitorización estándar de la actividad anticoagulante en pacientes que reciben simultáneamente fármacos anticoagulantes.

Precauciones: Se han comunicado elevaciones en las concentraciones séricas de glucosa.

El grupo de Registros Sanitarios solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la comisión revisora, conceptuar acerca de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

1. Que mediante Resolución No. 2014027574 de 28 de Agosto de 2014, se llamó a revisión de oficio al producto en mención; por cuanto se enmarca dentro del concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, mediante acta 43 de 2013, numeral 3.6.4, manifiesta:

“concepto: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda llamar a Revisión de Oficio al producto Flolan inyectable 1.5 mg, con registro sanitario 2012M-0001102-R1, expediente 19919673, con el fin de aclarar los aspectos relacionados con la alerta sanitaria publicada en la página web Health Canadá con fecha 324 de abril de 2013 presentada, en cuanto a las partículas en los preparados del producto.” (Subrayado y negrilla fuera del texto)

2. Que el interesado dio respuesta al llamado a revisión de oficio mediante escrito con radicado No. 2014035168 del 27 de Marzo de 2014. (Documentación adjunta 4 folios)

3. Que el interesado en su escrito manifiesta:

De manera previa brindar las acciones que está tomando GSK al respecto, es importante reiterar que la alerta emitida por Health Canada en abril de 2013, tal y como se desprende del contenido de la misma y que se puede consultar en la página web, corresponde a un acuerdo en la agencia regulatoria y GSK para publicar dicha información a manera de alerta Sanitaria.

En ella se explica el origen del desprendimiento de partículas y se resalta que el uso del filtro incorporado en todas las presentaciones comerciales, constituye una medida efectiva para eliminar estas partículas. Se explica además que la compañía está trabajando en el mejoramiento del proceso de fabricación del vial del diluyente y se hace clara en que no existen reportes de eventos adversos relacionados con este aspecto en particular

Finalmente vale la pena señalar que Flolan (Epoprostenol) se indica para el tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) CF III yCF IV. La evidencia científica actual recomienda el uso de Epoprostenol en pacientes en quienes la evolución y progresión de la enfermedad impiden mantener la eficacia de los tratamientos orales, el riesgo de muerte de los pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar en CF IV, es elevado y Eposprostenol es el único medicamento que ha demostrado mejorar la supervivencia en este tipo de pacientes. Por ende puede resultar de vital importancia mantener la disponibilidad de este tipo de medicamentos en pacientes que padecen HAP y son candidatos para el uso de lo mismo

4. Que en virtud de la anterior solicitud se hace necesaria la revisión de la información del producto para verificar la presencia o no del principio activo por el cual se realiza el

Llamado a Revisión y posteriormente determinar si se debe acoger al llamado a Revisión de Oficio.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en Acta No. 43 de 2013, numeral 3.6.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda dar por terminado el llamado a Revisión de Oficio para el producto de la referencia.

3.7.2. TASIGNA 200 mg CAPSULAS

Expediente : 19988218
 Radicado : 2014035163
 Fecha : 27/03/2014
 Fecha CRC : 29/09/2016
 Interesado : Dirección De Medicamentos y Productos Biológicos

Composición : Cada cápsula contiene nilotinib clorhidrato monohidratado 220,6 mg equivalente a nilotinib base anhidra 200 mg.

Forma Farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Tratamiento de la fase crónica y acelerada de la leucemia mieloide crónica asociada al cromosoma filadelfia (ph positivo), en pacientes adultos con resistencia o intolerancia a por lo menos un tratamiento previo que incluya imatinib.

Contraindicaciones y Advertencias: Embarazo y lactancia; menores de 18 años y mayores de 65 años. Precauciones: insuficiencia renal y hepática y alteraciones cardiacas del ritmo; se requieren chequeos hematológicos periódicos; no se debe administrar concomitantemente con inhibidores o inductores de la cyp3a4.

El Grupo de Registros Sanitarios solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora concepto final para el llamado a revisión de oficio.

Que mediante Resolución No. 2014027567 DE 28 de Agosto de 2014, se llamó a revisión de oficio al producto en mención; por cuanto se enmarca dentro del concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, mediante acta 36 de 2013, numeral 3.6.7, manifiesta:

“CONCEPTO:

“Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda llamar a revisión de oficio a todos los productos con principio activo Nilotinib con el fin de incluir en precauciones y advertencias: “Usar con precaución en pacientes con factores de riesgo para aterosclerosis como diabetes mellitus y dislipidemia” a raíz de las alertas internacionales emitidas con respecto a la inducción de aterosclerosis con el medicamento”.

2. Que el interesado dio respuesta al llamado a revisión de oficio mediante escrito con radicado No. 2014153765 del 24 de Noviembre de 2014. (Documentación adjunta 6 folios)

3. Que el interesado en su escrito manifiesta:

Coincidimos con esa sala especializada en la importancia a la comunidad medica acerca de los riesgos potenciales del uso de Tasigna en pacientes con factores de riesgo para aterosclerosis, pero consideramos que la información vigente en el texto corporativo comprende suficientemente tanto en profundidad claridad y nivel de detalle el texto propuesto por el INVIMA

Solicitamos respetuosamente a los miembros de la sala especializada de medicamentos y productos biológicos de la comisión Revisora del INVIMA, aceptar el texto contenido en el prospecto internacional en su versión (2013 PSB/GLC-0670-s) del 17 de enero del 2014, (aprobada en la Resolución 2014025992 de 06/08/2014 y 201403079 de 17/09/2014.) versiones posteriores sometidas eximiéndonos de realizar inclusión adicional alguna, teniendo en cuenta que las precauciones y advertencias, fueron actualizadas mediante los radicados 2014139597 y 2024139599 de fecha 27 de octubre de 2014 en concordancia con el CDS.

4. Que en virtud de la anterior solicitud se hace necesaria la revisión de la información del producto para verificar la presencia o no del principio activo por el cual se realiza el Llamado a Revisión y posteriormente determinar si se debe acoger al llamado a Revisión de Oficio.

Antecedentes:

1. Que mediante Resolución No. 2014027567 DE 28 de Agosto de 2014, se llamó a revisión de oficio al producto en mención; por cuanto se enmarca dentro del concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, mediante acta 36 de 2013, numeral 3.6.7, manifiesta:

“Concepto:

“Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda llamar a revisión de oficio a todos los productos con principio activo Nilotinib con el fin de incluir en precauciones y advertencias: “Usar con precaución en pacientes con factores de riesgo para

ateroesclerosis como diabetes mellitus y dislipidemia” a raíz de las alertas internacionales emitidas con respecto a la inducción de aterosclerosis con el medicamento”.

2. Que el interesado dio respuesta al llamado a revisión de oficio mediante escrito con radicado No. 2014153765 del 24 de Noviembre de 2014. (Documentación adjunta 6 folios)

3. Que el interesado en su escrito manifiesta:

Coincidimos con esa sala especializada en la importancia a la comunidad medica acerca de los riesgos potenciales del uso de Tasigna en pacientes con factores de riesgo para aterosclerosis, pero consideramos que la información vigente en el texto corporativo comprende suficientemente tanto en profundidad claridad y nivel de detalle el texto propuesto por el INVIMA

Solicitamos respetuosamente a los miembros de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora del INVIMA, aceptar el texto contenido en el prospecto internacional en su versión (2013 PSB/GLC-0670-s) del 17 de enero del 2014, (aprobada en la Resolución 2014025992 de 06/08/2014 y 201403079 de 17/09/2014.) versiones posteriores sometidas eximiéndonos de realizar inclusión adicional alguna, teniendo en cuenta que las precauciones y advertencias, fueron actualizadas mediante los radicados 2014139597 y 2024139599 de fecha 27 de octubre de 2014 en concordancia con el CDS.

4. Que en virtud de la anterior solicitud se hace necesaria la revisión de la información del producto para verificar la presencia o no del principio activo por el cual se realiza el Llamado a Revisión y posteriormente determinar si se debe acoger al llamado a Revisión de Oficio.

5. En consecuencia se solicita a la SEMPB un concepto final para el llamado a Revisión de oficio

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 36 de 2013, numeral 3.6.7., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda dar por terminado el llamado a Revisión de Oficio para el producto de la referencia.

3.8. RECURSOS DE REPOSICIÓN

3.8.1. INDIVIR

Expediente : 20071510
Radicado : 2013150744
Fecha : 13/12/2013

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios

Composición: Cada tableta contiene 2.5mg de letrozol

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Adyuvante en el tratamiento de mujeres post menopáusicas con receptores positivos de cáncer temprano de seno.

Coadyuvante prolongado en el tratamiento hormono-dependiente de cáncer temprano de seno en mujeres post menopáusicas que han recibido terapia estándar previa con tamoxifeno por 5 años.

Tratamiento de primera línea en mujeres post menopáusicas en tratamiento hormono-dependiente de cáncer de seno avanzado.

Tratamiento en cáncer de seno avanzado en mujeres con desvío de estado menopáusico o artificialmente inducido después de progresión de la enfermedad o recaída que han sido previamente tratadas con terapia anti-estrógenos

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes. Estado endocrino premenopáusico embarazo lactancia.

Precauciones y advertencias: En pacientes cuyo estado postmenopáusico sea confuso, deben evaluarse los niveles LH, FSH y/o de estradiol antes de iniciar el tratamiento con el fin de establecer claramente el estado menopáusico.

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 recurso de reposición interpuesto por el interesado ya que el acta 02/2015 numeral 3.2.6. negó los estudios farmacológicos (perfiles) : CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar los perfiles a disolución a los pHs de 4.5 y 6.8. Por último, la Sala recuerda allegar la validación de la metodología analítica, indicando el tamaño de lote del cual se tomaron las muestras para el ensayo y los datos de potencia.

Que la Comisión Revisora en el Acta No. 03 de fecha 01, 02, 03 Y 04 de Febrero de 2016 en su numeral 3.2.15. en la cual CONCEPTUO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda negar los perfiles de disolución comparativos por cuanto la validación de la metodología analítica está incompleta.

El interesado dio respuesta al concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Acta 02/2015 numeral 3.2.6. **CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar los perfiles a disolución a los pHs de 4.5 y 6.8. Por último, la Sala recuerda allegar la validación de la metodología analítica, indicando el tamaño de lote del cual se tomaron las muestras para el ensayo y los datos de potencia. El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre los estudios perfiles de disolución allegados como entre las tabletas LETROZOL 2,5mg desarrollado y manufacturado por Laboratorios CHalver de Colombia S.A. y el producto innovador registrado como FEMARA 2,5MG manufacturado por Novartis Pharma Stein AG. con el fin de demostrar con base en los factores de similitud de los perfiles de disolución que el producto letrozol 2,5mg tableta recubierta de laboratorios Chalver de Colombia S.A. es intercambiable con el producto innovador y es posible realizar una extrapolación a la Biodisponibilidad en vivo del competidor.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora reitera la negación de los estudios presentados para este producto, dado que de acuerdo con la Resolución 1124 de 2016 con fines de demostrar bieuivalencia es necesario presentar la validación de la metodología analítica completa y para los 3 pHs, independiente de que el producto sea farmacopeico. Por otro lado, no hay datos de solubilidad ni permeabilidad que permitan confirmar que el producto sea de alta solubilidad y alta permeabilidad, los cuales son indispensable según lo establecido en la norma vigente.

3.8.2. HERTRAZ™

Expediente : 20089978
 Radicado : 2015024360 / 2015122102 / 2016083676
 Fecha : 22/06/2016
 Interesado : Mylan Pharmaceuticals Private Limited
 Fabricante : Mylan Pharmaceuticals Private Limited by M/s. Biocon Limited

Composición:

Cada vial (unidosis) contiene 150 mg/7.2 mL de trastuzumab
 Cada vial (multidosis) contiene 150 mg/7.2 mL de trastuzumab
 Cada vial (multidosis) contiene 440 mg/20 mL de trastuzumab

Forma farmacéutica: Polvo concentrado para solución para infusión intravenosa

Presentaciones comerciales:

150 mg (Vial Uso único)

150 mg/Vial (Vial uso múltiple)

440 mg/Vial (Vial uso múltiple)

Indicaciones:

Cáncer de mama

Cáncer metastásico de mama:

HertrazTM está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico positivo HER2 (CBM):

- En monoterapia para el tratamiento de aquellos pacientes que han recibido al menos dos regímenes de quimioterapia para su enfermedad metastásica. La quimioterapia previa debe haber incluido al menos una antraciclina y un taxano a menos que los pacientes no sean candidatos para estos tratamientos. Pacientes con receptores hormonales positivos también deben haber fracasado con terapia hormonal, a menos que los pacientes no sean candidatos para estos tratamientos.
- En combinación con paclitaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no han recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica y para quienes una antraciclina no es adecuada.
- En combinación con docetaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no han recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica.
- En combinación con un inhibidor de aromatasa para el tratamiento de pacientes postmenopáusicas con hormona-receptor CSM positivo, no tratados previamente con trastuzumab.

Cáncer de mama precoz:

HertrazTM está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama precoz HER2 positivo. (CMP).

- Después de la cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y radioterapia (si procede).
- Después de la quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
- En combinación con quimioterapia adyuvante que consiste en docetaxel y carboplatino.
- En combinación con la quimioterapia neoadyuvante seguida de terapia adyuvante HertrazTM, para localmente avanzados (incluyendo inflamatoria) enfermedades o tumores > 2 cm de diámetro.

HertrazTM sólo debe utilizarse en pacientes con cáncer metastásico o de mama precoz, cuyos tumores tienen o sobreexpresión HER2 o amplificación del gen HER2 determinados mediante un método exacto y validado.

Cáncer gástrico metastásico:

Hertraz™ en combinación con capecitabina o 5-fluorouracilo y cisplatino está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con adenocarcinoma metastásico HER2 positivo de la unión gastroesofágica del estómago o que no han recibido tratamiento anti-cáncer previo para su enfermedad metastásica.

Hertraz™ sólo debe utilizarse en pacientes con cáncer gástrico metastásico (CGM), cuyos tumores tienen sobreexpresión de HER2 como se define por IHC2 + y un resultado SISH o FISH confirmatorio, o por un resultado 3+ IHC. Métodos de ensayo precisos y validados deben ser utilizados.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al trastuzumab, proteínas murinas o a alguno de los excipientes enumerados a continuación:
 - L-histidina
 - L-histidina Clorhidrato
 - Trehalosa dihidrato
 - Polisorbato 20
- Disnea Severa en reposo, debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o que requieran terapia de oxígeno suplementario

Precauciones y Advertencias:

La determinación de HER2 debe llevarse a cabo en un laboratorio especializado que pueda asegurar una adecuada validación de los procedimientos de prueba.

De acuerdo con la literatura publicada, no hay datos clínicos disponibles actualmente en el re-tratamiento de los pacientes con exposición previa al trastuzumab en el tratamiento adyuvante.

Los datos a continuación son presentados desde la literatura publicada.

Disfunción cardíaca:

Consideraciones generales:

Los pacientes tratados con trastuzumab tienen un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (Asociación del Corazón de Nueva York [NYHA] clase II-IV) o disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en los pacientes que reciben quimioterapia que contiene terapia con trastuzumab solo o en combinación con paclitaxel o docetaxel, en particular después de antraciclina (doxorubicina o epirubicina). Estos pueden ser de moderados a grave y se han asociado con la muerte. Además, se debe tener precaución en el tratamiento de los pacientes con un mayor riesgo cardíaco, por ejemplo, hipertensión, enfermedad coronaria documentada, ICC, FEVI <55%, edad avanzada.

Todos los candidatos para el tratamiento con trastuzumab, pero especialmente aquellos tratados previamente con antraciclina y exposición a ciclofosfamida (AC), deben someterse a una evaluación cardíaca basal incluyendo la historia clínica y el examen

físico, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma y / o MUGA escáner (ventrioculografía isotópica) o resonancia magnética de formación de imágenes. El monitoreo puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca. Evaluaciones cardíacas, como la realizada al inicio del estudio, se deben repetir cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses después de la interrupción del tratamiento hasta los 24 meses a partir de la última administración de trastuzumab. Una cuidadosa evaluación riesgo-beneficio debe ser realizada antes de decidir el tratamiento con trastuzumab.

Debido a que la vida media de trastuzumab es de aproximadamente 28 a 38 días, trastuzumab puede persistir en la circulación hasta 27 semanas después de interrumpir el tratamiento con trastuzumab. Los pacientes que reciben antraciclinas después de dejar el trastuzumab, pueden estar posiblemente en mayor riesgo de disfunción cardíaca. Si es posible, los médicos deben evitar la terapia basada en antraciclinas hasta 27 semanas después de dejar trastuzumab. Si se utilizan las antraciclinas, la función cardíaca del paciente debe ser monitoreado cuidadosamente.

La evaluación cardiológica formal debe ser considerada en pacientes en los que existen problemas cardiovasculares después del examen basal de tamizaje. En todos los pacientes, la función cardíaca debe monitorizarse durante el tratamiento (por ejemplo, cada 12 semanas). El monitoreo puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca. Los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca asintomática se pueden beneficiar de un control más frecuente (por ejemplo, cada 6-8 semanas). Si los pacientes tienen una disminución continuada de la función ventricular izquierda, pero permanecen asintomáticos, el médico debe considerar la interrupción del tratamiento si no hay beneficio clínico de la terapia con trastuzumab. La seguridad de la continuación o reanudación de trastuzumab en pacientes que sufren de disfunción cardíaca, no se ha estudiado de forma prospectiva. Si FEVI cae ≥ 10 puntos de la fracción de eyección (FE) desde la línea de base y por debajo del 50%, el tratamiento debe ser suspendido y repetir la evaluación de la FEVI después de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado o ha disminuido más, o se ha desarrollado ICC sintomática, la interrupción de trastuzumab se debe considerar seriamente, a menos que se considere que los beneficios para el paciente en concreto, superen a los riesgos. Todos estos pacientes deben ser referidos para evaluación por un cardiólogo y su respectivo seguimiento.

Si desarrolla insuficiencia cardíaca sintomática durante el tratamiento con trastuzumab, que deba ser tratada con medicamentos estándar para la ICC. La mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC o disfunción cardíaca asintomática en los ensayos pivotaes, mejoraron con el tratamiento estándar de ICC que consiste en un inhibidor de la enzima (ACE) convertidora de angiotensina o bloqueador del receptor de angiotensina (ARB) y un bloqueador beta. La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos y evidencia de un beneficio clínico del tratamiento con trastuzumab, continúan en terapia sin reacciones clínicas cardíacas adicionales.

Cáncer de mama metastásico:

El trastuzumab y las antraciclinas no se deben administrar simultáneamente en combinación en el ajuste de CSM. Los pacientes con CSM que han recibido previamente antraciclinas, también están en riesgo de disfunción cardíaca con el tratamiento con trastuzumab, aunque el riesgo es menor que con el uso concurrente de trastuzumab y antraciclinas.

Cáncer de mama precoz:

Para los pacientes con CMP, evaluaciones cardíacas, como la realizada al inicio del estudio, se deben repetir cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses después de la interrupción del tratamiento hasta los 24 meses a partir de la última administración de trastuzumab. En los pacientes que reciben antraciclinas, se recomienda la quimioterapia adicional de supervisión, y se producen anualmente un máximo de 5 años a partir de la última administración de trastuzumab, o más si se observa una disminución continua de la FEVI.

Los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requieren tratamiento médico, antecedentes o ICC existente (NYHA II-IV), FEVI <55%, otra cardiomiopatía, arritmia cardíaca que requiera tratamiento médico, enfermedad valvular cardíaca clínicamente significativa, hipertensión leve controlada (hipertensión controlada por tratamiento médico estándar), y derrame pericárdico efectivo hemodinámico, se excluyeron de estudios pivotaes de CMP adyuvantes y neoadyuvante con trastuzumab y por lo tanto, el tratamiento no puede ser recomendado en dichos pacientes.

Tratamiento adyuvante:

El trastuzumab y antraciclinas no se debe administrar simultáneamente en combinación en el entorno del tratamiento adyuvante.

En pacientes con CMP se observó un aumento en la incidencia de eventos cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando trastuzumab se administró después de la quimioterapia con antraciclina en comparación con la administración con un régimen “sin antraciclina” con docetaxel y carboplatino y fue más marcado cuando trastuzumab se administró simultáneamente con taxanos que cuando se administró secuencialmente a taxanos. Independientemente del régimen utilizado, más eventos cardíacos sintomáticos ocurrieron dentro de los primeros 18 meses. En uno de los 3 ensayos pivotaes realizados en el cual una mediana de seguimiento de 5,5 años era disponible (BCIRG006) un aumento continuo de la tasa acumulada de eventos cardíacos o FEVI sintomáticas se observó en los pacientes que se les administró trastuzumab simultáneamente con un taxano seguido de terapia con antraciclinas hasta 2,37% en comparación con aproximadamente el 1% en los dos brazos comparadores (antraciclina y ciclofosfamida seguido de taxano y taxano, carboplatino y trastuzumab).

Factores de riesgo para un evento cardíaco identificado en cuatro grandes estudios adyuvantes, incluyen la edad avanzada (> 50 años), la FEVI baja (<55%) al inicio del estudio, antes o después del inicio del tratamiento con paclitaxel, disminución de la FEVI de 10-15 puntos, y el uso previo o simultáneo de medicamentos antihipertensivos. En los

pacientes que recibieron trastuzumab después de la finalización de la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció con una mayor dosis acumulativa de antraciclina administrada antes de la iniciación de trastuzumab y un índice de masa corporal (IMC) > 25 kg/m².

Tratamiento Neoadyuvante-Adyuvante:

En los pacientes con CMP elegibles para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, trastuzumab debe utilizarse simultáneamente con antraciclinas sólo en pacientes sin quimioterapia previa y sólo con regímenes con antraciclinas en dosis bajas, es decir, las dosis máximas acumulativas: de doxorubicina 180 mg/m² o epirubicina 360 mg/m².

Si los pacientes han sido tratados simultáneamente con un ciclo completo de antraciclinas de baja dosis y trastuzumab en el tratamiento neoadyuvante, quimioterapia citotóxica adicional no debe ser administrada después de la cirugía. En otras situaciones, la decisión sobre la necesidad de quimioterapia citotóxica adicional, se determina en base a los factores individuales.

La experiencia de la administración simultánea de trastuzumab con regímenes de dosis bajas de antraciclina, actualmente está limitada a dos ensayos. El trastuzumab se administró simultáneamente con la quimioterapia neoadyuvante que contenía tres a cuatro ciclos de una antraciclina (doxorubicina dosis acumulativa de 180 mg/m² o epirubicina dosis de 300 mg/m²). La incidencia de la disfunción cardíaca sintomática fue baja en los grupos de trastuzumab (hasta 1,7%).

La experiencia clínica es limitada en pacientes mayores de 65 años de edad.

Reacciones a la infusión, reacciones de tipo alérgico e hipersensibilidad

Reacciones adversas graves a la infusión de trastuzumab que se han reportado con poca frecuencia incluyen: disnea, hipotensión, sibilancias, hipertensión, broncoespasmo, taquiarritmia supraventricular, saturación de oxígeno reducida, anafilaxis, disnea, urticaria y angioedema. La premedicación se puede utilizar para reducir el riesgo de ocurrencia de estos eventos. La mayoría de estos eventos se producen durante o dentro de 2,5 horas a partir del inicio de la primera infusión. Si se produce una reacción a la infusión la perfusión, ésta debe interrumpirse debe disminuirse la velocidad de infusión y el paciente debe ser monitorizado hasta la resolución de todos los síntomas observados. Estos síntomas pueden ser tratados con un analgésico/antipirético como la meperidina o paracetamol, o un antihistamínico como la difenhidramina. La mayoría de los pacientes experimentaron resolución de los síntomas y posteriormente recibieron otras infusiones de trastuzumab.

Las reacciones graves han sido tratadas con éxito con la terapia de apoyo, tales como oxígeno, beta-agonistas y corticosteroides. En casos raros, estas reacciones se asocian con un curso clínico que culmina en un desenlace fatal. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden tener un mayor riesgo de una reacción fatal a la perfusión. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con trastuzumab.

También se han reportado mejoría inicial seguida de deterioro clínico y reacciones tardías con un rápido deterioro clínico. Los fallecimientos ocurrieron en cuestión de horas y hasta

una semana después de la infusión. En muy raras ocasiones, los pacientes han experimentado la aparición de los síntomas de infusión y síntomas pulmonares más de seis horas después del inicio de la perfusión de trastuzumab. Los pacientes deben ser advertidos de la posibilidad de aparición tardía y deben ser instruidos para ponerse en contacto con su médico si aparecen estos síntomas.

Eventos pulmonares:

Eventos pulmonares graves han sido reportados con el uso de trastuzumab en la post-comercialización. Estos eventos de vez en cuando han sido mortales. Además, se han reportado casos de enfermedad pulmonar intersticial incluyendo infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, distrés respiratorio, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. Los factores de riesgo asociados con la enfermedad pulmonar intersticial, incluyen la terapia previa o concomitante con otras terapias anti-neoplásicas conocidos por estar asociados con ella, tales como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia. Estos eventos pueden ocurrir como parte de una reacción relacionada con la perfusión o con un retraso en la aparición. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden tener un riesgo mayor de eventos pulmonares. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con trastuzumab. Se debe tener precaución para neumonitis, especialmente en pacientes tratados concomitantemente con taxanos.

Reacciones adversas:

Los datos a continuación son presentados desde la literatura publicada.

Entre las reacciones adversas más graves y/o comunes reportadas con el uso de trastuzumab a la fecha, son la disfunción cardíaca, las reacciones relacionadas con la infusión, hematotoxicidad (en particular, neutropenia), infecciones y reacciones adversas pulmonares.

En esta sección, se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia:

- Muy frecuente ($\geq 1 / 10$),
- Común ($\geq 1 / 100$ a $< 1/10$),
- Poco Común ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1/100$),
- Rara ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$),
- Muy rara ($< 1 / 10.000$),
- No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Se presenta en la siguiente tabla, las reacciones adversas que se han reportado en asociación con el uso de trastuzumab intravenoso solo o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos pivotaes y en la post-comercialización. Todos los

términos incluidos se basan en el porcentaje más alto observado en los ensayos clínicos pivotales.

Tabla. Reacciones adversas notificadas con monoterapia trastuzumab intravenosa o en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos pivotales (N = 8.386) y en Post-comercialización.

Clase de sistema órgano	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	*Neumonía	Común
	Sepsis neutropénica	Común
	Cistitis	Común
	Herpes zoster	Común
	Infección	Común
	Influenza	Común
	Nasofaringitis	Común
	Sinusitis	Común
	Infección de la piel	Común
	Rinitis	Común
	Infección del tracto respiratorio superior	Común
	Infección del tracto urinario	Común
	Erisipela	Común
	Celulitis	Común
	Septicemia	Poco Común
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. Quistes y pólipos)	Progresión Tumor maligno	No conocido
	Progresión neoplasia	No conocida
La sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril	Muy Común
	Anemia	Muy Común
	Neutropenia	Muy Común
	Blanca disminución del recuento de glóbulos / leucopenia	Muy Común
	Trombocitopenia	Común
	Hipoprotrombinemia	No conocida
	Hipersensibilidad	Común

Trastornos del sistema inmunológico	+ Reacción anafiláctica	No conocida
	+ El shock anafiláctico	No conocido
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Pérdida de peso / Pérdida de peso	Común
	Anorexia	Común
	Hiperpotasemia	No conocida
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	Común
	Depresión	Común
	Insomnio	Común
	Pensamientos anormales	Común
Trastornos del sistema nervioso	1 Temblor	Muy Común
	Mareo	Muy Común
	Dolor de cabeza	Muy Común
	Neuropatía periférica	Común
	Parestesia	Común
	Hipertonía	Común
	Somnolencia	Común
	Disgeusia	Común
	Ataxia	Común
	Paresia	Rara
	Edema cerebral	No conocida
Trastornos oculares	conjuntivitis	Muy Común
	Aumento del lagrimeo	Muy Común
	Ojo seco	Común
	Papiledema	No conocida
	Hemorragia retinal	No conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	Poco común
Trastornos cardíacos	¹ Disminuye la presión arterial	Muy Común
	¹ Aumento de la presión arterial	Muy Común
	¹ Latidos del corazón irregulares	Muy Común
	¹ Palpitación	Muy Común

	¹ Aleteo cardíaco	Muy Común
	Fracción de eyección disminuida *	Muy Común
	*Insuficiencia cardíaca (congestiva)	Común
	⁺¹ Taquiarritmia supraventricular	Común
	Miocardopatía	Común
	Derrame pericárdico	Poco común
	Shock cardiogénico	No conocido
	Pericarditis	No conocido
	Bradicardia	No conocida
	Ritmo de galope presente	No conocida
Desorden vascular	Sofocos	Muy común
	⁺¹ Hipotensión	Común
	Vasodilatación	Común
Desordenes respiratorios, torácicos y mediastinales	Sibilancias	Muy Común
	⁺¹ Disnea	Muy Común
	Tos	Muy Común
	Epistaxis	Muy Común
	Rinorrea	Muy Común
	Asma	Común
	Trastorno pulmonar	Común
	Faringitis	Común
	*Un Derrame pleural	Poco común
	Neumonitis	Raro
	*Fibrosis pulmonar	No conocida
	*Dificultad respiratoria	No conocida
	*Insuficiencia respiratoria	No conocida
	*Infiltración pulmonar	No conocida
	*Edema agudo de pulmón	No conocida
	*Síndrome de dificultad respiratoria aguda	No conocida

	*Broncoespasmo	No conocida
	*Hipoxia	No conocida
	*Disminución de la saturación de oxígeno	No conocida
	Edema laríngeo	No conocida
	Ortopnea	No conocida
	Edema pulmonar	No conocida
Desordenes gastrointestinales	Diarrea	Muy Común
	Vómitos	Muy Común
	Náusea	Muy Común
	Hinchazón de labios	Muy Común
	Dolor abdominal	Muy Común
	Dispepsia	Muy Común
	Estreñimiento	Muy Común
	Pancreatitis	Común
	Hemorroides	Común
	Sequedad en la boca	Común
Trastornos Hepatobiliares	Lesión hepatocelular	Común
	Hepatitis	Común
	Sensibilidad hepática	Común
	Ictericia	Raro
	Insuficiencia hepática	No conocida
Piel y tejido subcutáneo	Eritema	Muy Común
	Erupción	Muy Común
	¹ Hinchazón de la cara	Muy Común
	Alopecia	Muy Común
	Acné	Común
	Piel seca	Común
	Equimosis	Común
	Hiperhidrosis	Común
	Rash Maculopapular	Común
	Alteraciones de las uñas	Común
	Prurito	Común

	Onicoclasia	Común
	Dermatitis	Común
	Urticaria Un	Poco común
	Angioedema	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy Común
	Tensión muscular	Muy Común
	Mialgia	Muy Común
	Artritis	Común
	Dolor de espalda	Común
	Dolor en los huesos	Común
	Espasmos musculares	Común
	Dolor de cuello	Común
	Dolor en las extremidades	Común
Trastornos renales y urinarios	Trastorno renal	Común
	Glomerulonefritis membranosa	No conocida
	Glomerulonefropatía	No conocida
	Insuficiencia renal	No conocida
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Oligohidramnios	No conocida
Del aparato reproductor y trastornos mamarios	Inflamación de mama / mastitis	Común
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Muy Común
	Dolor de pecho	Muy Común
	Escalofríos	Muy Común
	fatiga	Muy Común
	Síntomas similares a la gripe	Muy Común
	Reacción relacionada con la perfusión	Muy Común
	Dolor	Muy Común
	Pirexia	Muy Común
	Inflamación de la mucosa	Muy Común
	Edema periférico	Común
	Malestar	Común

	Edema	Común
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Contusión	Común

*Indica las reacciones adversas que se han reportado en asociación con un desenlace fatal.

¹Indica las reacciones adversas que se reportan en gran parte en asociación con reacciones relacionadas con la infusión. No están disponibles PORCENTAJES específicos para estos.

*Observado con la terapia combinada seguido de antraciclina y combinado con taxanos

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Disfunción cardíaca:

La insuficiencia cardíaca congestiva, NYHA II - IV es una reacción adversa frecuente asociada con el uso de trastuzumab y se ha asociado con un desenlace fatal. Los signos y síntomas de disfunción cardíaca tales como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, galope por S3 o fracción de eyección ventricular reducida, se han observado en pacientes tratados con trastuzumab.

En 3 ensayos clínicos pivótales de trastuzumab adyuvante se administra en combinación con quimioterapia, la incidencia de grado 3/4 disfunción cardíaca (específicamente sintomático Insuficiencia Cardíaca Congestiva) fue similar en los pacientes que se les administró quimioterapia sola (es decir, no recibieron trastuzumab) y en pacientes que se administraron secuencialmente trastuzumab a un taxano (0.3- 0.4%). La tasa fue más alta en los pacientes que se les administró trastuzumab simultáneamente con un taxano (2,0%). En el entorno neoadyuvante, la experiencia de la administración simultánea de trastuzumab y régimen de dosis baja de antraciclina es limitada.

Cuando se administró trastuzumab después de la finalización de la quimioterapia adyuvante, se observó insuficiencia cardíaca clase NYHA III-IV en el 0,6% de los pacientes en el brazo de un año después de una mediana de seguimiento de 12 meses. Tras una mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de ICC grave (NYHA III y IV) después de 1 año de terapia con trastuzumab (análisis combinado de los dos brazos de tratamiento con trastuzumab) fue de 0,89%, y la tasa de disfunción ventricular izquierda leve sintomática y asintomática fue del 6,35%. La reversibilidad de la ICC grave (definida como una secuencia de al menos dos FEVI consecutivo valorada $\geq 50\%$ después del evento) fue evidente para el 70% de los pacientes tratados con trastuzumab. La reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda sintomática y asintomática leve se demostró en 83,1% de los pacientes tratados con trastuzumab. Aproximadamente el 10% de los puntos finales cardíacos se produjo después de la finalización de trastuzumab.

En los ensayos pivotaes metastásicos de trastuzumab por vía intravenosa, la incidencia de la disfunción cardíaca varió entre 9% y 12% cuando se combinó con paclitaxel en comparación con el 1% - 4% para paclitaxel sólo. Para monoterapia, la tasa fue del 6% - 9%. La mayor tasa de disfunción cardíaca se observó en los pacientes que recibieron trastuzumab simultáneamente con antraciclina / ciclofosfamida (27%), significativamente mayor que para antraciclina / ciclofosfamida sola (7% - 10%). En un ensayo posterior con monitorización prospectiva de la función cardíaca, la incidencia de ICC sintomática fue del 2,2% en los pacientes que recibieron trastuzumab y docetaxel, en comparación con el 0% en los pacientes que recibieron docetaxel solo. La mayoría de los pacientes (79%) que desarrollaron disfunción cardíaca en estos ensayos experimentaron una mejoría después de recibir el tratamiento estándar para la ICC.

Reacciones a la perfusión, reacciones tipo alérgico e hipersensibilidad:

Se estima que aproximadamente el 40% de los pacientes que son tratados con trastuzumab experimentará algún tipo de reacción relacionada con la perfusión. Sin embargo, la mayoría de las reacciones relacionadas con la infusión son de niveles moderados en intensidad (sistema de clasificación NCI-CTC) y tienden a ocurrir más temprano en el tratamiento, es decir, durante las infusiones uno, dos y tres y disminuir su frecuencia en las perfusiones posteriores. Las reacciones incluyen escalofríos, fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida, dificultad respiratoria, erupción cutánea, náuseas, vómitos y dolor de cabeza. La velocidad de las reacciones relacionadas con la infusión de todos los grados varió entre los estudios en función de la indicación, la metodología de recopilación de datos, y si el trastuzumab se administró simultáneamente con quimioterapia o en monoterapia. Reacciones anafilácticas graves que requieren intervención adicional inmediata pueden ocurrir por lo general durante la primera o segunda infusión de trastuzumab y se han asociado con un desenlace fatal. Las reacciones anafilactoides se han observado en casos aislados.

Hematotoxicidad:

Se produjo neutropenia febril muy comúnmente. Comúnmente se producen reacciones adversas que incluyen anemia, leucopenia, trombocitopenia y neutropenia. La frecuencia de ocurrencia de hipoprotrombinemia no se conoce. El riesgo de neutropenia puede aumentar ligeramente cuando el trastuzumab se administra con docetaxel después de la terapia con antraciclinas.

Eventos pulmonares:

Reacciones adversas pulmonares graves se producen en asociación con el uso de trastuzumab y se han asociado con un resultado fatal. Estos incluyen, pero no se limitan a, infiltrados pulmonares, síndrome de distrés respiratorio agudo, neumonía, neumonitis, derrame pleural, insuficiencia respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria.

Los detalles de las medidas de minimización de riesgos se presentan en la sección de

Advertencias y Precauciones.:

Notificación de sospechas de reacciones adversas

El reporte de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite el monitoreo continuo de la relación riesgo / beneficio del medicamento. Se les pide a los profesionales de la salud reportar cualquier sospecha de reacción adversa a través del respectivo sistema de presentación de informes nacionales

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica. De acuerdo con la literatura publicada, no se han observado interacciones clínicamente significativas con la medicación concomitante utilizada en los ensayos clínicos sobre la base de los resultados de un análisis farmacocinético de población (HO407g, O551g, HO649g, y HO648g).

Los datos a continuación son presentados desde la literatura publicada.

Efecto de Trastuzumab en la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos

Los datos farmacocinéticos de los estudios BO15935 y M77004 en mujeres con positivo HER2 CSM sugieren que la exposición a paclitaxel y doxorubicina (y sus metabolitos principales hidroxypaclitaxel 6- α , POH, y doxorubicinol, DOL) no se altera en presencia de trastuzumab (8 mg / kg o / kg dosis de carga IV 4 mg seguidos por 6 mg / kg Q3W o 2 mg / kg Q1WIV, respectivamente). Sin embargo, trastuzumab puede elevar la exposición total del metabolito doxorubicina, (7-desoxi-13-dihidro doxorubicinona, D7D). La bioactividad de D7D y el impacto clínico de la elevación de este metabolito, no está claro. Los datos del estudio JP16003, un estudio de un solo brazo de trastuzumab (4mg / kg IV dosis de carga 4 mg y 2 mg / kg IV semanal) y docetaxel (60 mg / m² IV) en las mujeres japonesas con positivo HER2 CSM, sugieren que la administración concomitante de trastuzumab no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de dosis única de docetaxel. Estudio JP19959 fue un subestudio de BO18255 (TOGA) lleva a cabo en pacientes hombres y mujeres japoneses con cáncer gástrico avanzado para estudiar la farmacocinética de capecitabina y cisplatino cuando se utiliza con o sin trastuzumab. Los resultados de este pequeño subestudio sugirieron que la exposición a los metabolitos bioactivos (por ejemplo, 5-FU) de capecitabina, no fue afectada por el uso concurrente de cisplatino o mediante el uso concurrente de cisplatino más trastuzumab. Sin embargo, la capecitabina en sí, mostró concentraciones más altas y una vida media más larga cuando se combina con trastuzumab. Los datos también sugirieron que la farmacocinética de cisplatino no fue afectada por el uso concurrente de capecitabina o mediante el uso concurrente de capecitabina más trastuzumab.

Efecto de los agentes antineoplásicos sobre la farmacocinética de trastuzumab

Por comparación de las concentraciones séricas simuladas de trastuzumab después de la monoterapia con trastuzumab (4 mg / kg de carga / 2 mg / kg Q1W IV) y las concentraciones séricas observadas en mujeres japonesas con HER2 CSM (JP16003

estudio) positivo, no hay evidencia de un efecto farmacocinético de la administración concurrente de docetaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.

La comparación de los resultados de dos estudios de PK Fase II (BO15935 y M77004) y un estudio de fase III (H0648g) en el que los pacientes fueron tratados de forma concomitante con trastuzumab y paclitaxel y dos estudios de fase II en el que trastuzumab se administró como monoterapia (W016229 y MO16982), en mujeres con HER2-positivo CSM indica que las concentraciones séricas mínimas trastuzumab individual y promedio varían dentro y entre los estudios, pero no hay un efecto claro de la administración concomitante de paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.

La administración de anastrozol concomitante, no pareció influir en la farmacocinética de trastuzumab.

Dosificación y grupo etario:

Cáncer de mama metastásico:

Esquema de tres veces por semana

La dosis de inicio recomendada es de 8 mg / kg de peso corporal. La dosis recomendada de mantenimiento a intervalos de tres semanas es de 6 mg / kg de peso corporal, comenzando tres semanas después de la dosis de carga.

Esquema semanal:

La dosis de inicio recomendada de trastuzumab es de 4 mg / kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento semanal recomendada de trastuzumab es de 2 mg / kg de peso, comenzando una semana después de la dosis de carga.

Administración en combinación con paclitaxel o docetaxel

De acuerdo con la literatura publicada, en los ensayos pivotaes (H0648g, M77001), paclitaxel o docetaxel se administró el día siguiente a la primera dosis de trastuzumab e inmediatamente después de las dosis posteriores de trastuzumab si la dosis anterior de trastuzumab fue bien tolerada.

Administración en combinación con un inhibidor de la aromatasas:

De acuerdo con la literatura publicada, en el ensayo pivotal (BO16216) trastuzumab y anastrozol se administraron desde el día 1. No hubo restricciones en el tiempo relativo de trastuzumab y anastrozol en la administración.

Cáncer de mama precoz:

Esquema de tres veces por semana y semanal

Como un régimen de tres veces por semana la dosis de carga inicial recomendada de trastuzumab es de 8 mg / kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada de trastuzumab a intervalos de tres veces semanales es de 6 mg / kg de peso corporal, comenzando tres semanas después de la dosis de carga.

Como (dosis de carga inicial de 4 mg / kg seguido de 2 mg / kg cada semana) régimen semanal de forma concomitante con paclitaxel después de la quimioterapia con doxorubicina y ciclofosfamida.

Cáncer gástrico metastásico:

Esquema de tres veces por semana

La dosis de inicio recomendada es de 8 mg / kg de peso corporal. La dosis recomendada de mantenimiento a intervalos de tres semanales es de 6 mg / kg de peso corporal, comenzando tres semanas después de la dosis de carga.

Cáncer de mama y el Cáncer gástrico:

Duración del tratamiento:

Los pacientes con CSM o CGM deben ser tratados con trastuzumab hasta la progresión de la enfermedad. Los pacientes con CMT deben ser tratados con trastuzumab durante 1 año o hasta la recurrencia de la enfermedad, lo que ocurra primero; ampliar el tratamiento en CMP mas allá de un año no se recomienda.

Reducción de la dosis:

De acuerdo con la literatura publicada, no se hicieron reducciones en la dosis de trastuzumab durante los ensayos clínicos. Los pacientes pueden continuar el tratamiento durante los periodos reversibles de mielosupresión quimioterapia – Inducida pero deben ser cuidadosamente monitoreados por las complicaciones de la neutropenia durante este tiempo. Consulte la ficha técnica para paclitaxel, docetaxel o inhibidor de la aromataasa para obtener información sobre la reducción de la dosis o retrasos.

Si la fracción de Eyección Ventricular Izquierda (FEVI) cae ≥ 10 puntos la Fracción de Eyección (FE) desde la línea base y por debajo del 50%, el tratamiento debe ser suspendido y repetir la evaluación de la FEVI después de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado o ha disminuido más o ha desarrollado insuficiencia cardiaca congestiva sintomática (ICC), la interrupción de trastuzumab se debe considerar seriamente, a menos que se considere que los beneficios para el paciente en concreto superen a los riesgos. Todos estos pacientes deben ser referidos para evaluación por un cardiólogo y para seguimiento.

Dosis perdidas:

Si el paciente olvida tomar una dosis de trastuzumab por una semana o menos, entonces la dosis de mantenimiento habitual (régimen semanal: 2 mg / kg; régimen de tres por semana: 6 mg / kg) debe administrarse lo antes posible. No espere hasta el siguiente ciclo. Dosis de mantenimiento posteriores (régimen semanal: 2 mg / kg; régimen de tres por semana: 6 mg / kg, respectivamente), deben entonces ser dadas de acuerdo con el calendario anterior.

Si el paciente pierde una dosis de trastuzumab por más de una semana, una dosis de recarga de trastuzumab debe administrarse aproximadamente más de 90 minutos (régimen semanal: 4 mg / kg; régimen 3 veces a la semana: 8 mg / kg). Dosis posteriores de mantenimiento trastuzumab (régimen semanal: 2 mg / kg; cada tres semanas régimen de 6 mg / kg, respectivamente) debe volverse a administrar (régimen semanal: todas las semanas; régimen de tres semanales cada 3 semanas) a partir de ese punto.

Poblaciones especiales:

Estudios farmacocinéticos dedicados en personas mayores y personas con insuficiencia renal o hepática no se han llevado a cabo. En un análisis de farmacocinética poblacional, la edad y la insuficiencia renal no mostraron a afectar a la biodisponibilidad de trastuzumab.

Población pediátrica

No hay un uso relevante de trastuzumab en la población pediátrica

Vía de administración: Infusión intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Recurso de Reposición frente a la negación de la evaluación farmacológica del producto de la referencia emitida mediante Resolución No. 2016018401. En el sentido presentar los argumentos con el fin de que se revoque dicha resolución y en consecuencia se aprueben los siguientes puros para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto versión agosto de 2014.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, teniendo en cuenta que se presentaron datos de caracterización, estudios preclínicos, clínicos y de inmunogenicidad que argumentan y demuestran que la evaluación de anticuerpos antifármaco se llevó a cabo en todos los pacientes del estudio clínico, mediante un ensayo validado, y que los mismos permiten concluir favorablemente sobre el balance beneficio/riesgo del producto.

Adicionalmente, los informes de farmacovigilancia del producto, incluyen los años 2013 a 2015.

Teniendo en cuenta lo anterior, la información farmacológica para el producto de la referencia debe ser así:

Composición:

Cada vial (unidosis) contiene 150 mg/7.2 mL de trastuzumab

Cada vial (multidosis) contiene 150 mg/7.2 mL de trastuzumab

Cada vial (multidosis) contiene 440 mg/20 mL de trastuzumab

Forma farmacéutica: Polvo concentrado para solución para infusión intravenosa

Presentaciones comerciales:

150 mg (Vial Uso único)

150 mg/Vial (Vial uso múltiple)

440 mg/Vial (Vial uso múltiple)

Indicaciones:

Cáncer de mama

Cáncer metastásico de mama:

HertrazTM está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico positivo HER2 (CBM):

- En monoterapia para el tratamiento de aquellos pacientes que han recibido al menos dos regímenes de quimioterapia para su enfermedad metastásica. La quimioterapia previa debe haber incluido al menos una antraciclina y un taxano a menos que los pacientes no sean candidatos para estos tratamientos. Pacientes con receptores hormonales positivos también deben haber fracasado con terapia hormonal, a menos que los pacientes no sean candidatos para estos tratamientos.
- En combinación con paclitaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no han recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica y para quienes una antraciclina no es adecuada.
- En combinación con docetaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no han recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica.
- En combinación con un inhibidor de aromatasa para el tratamiento de pacientes postmenopáusicas con hormona-receptor CSM positivo, no tratados previamente con trastuzumab.

Cáncer de mama precoz:

Hertraz™ está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama precoz HER2 positivo. (CMP).

- Después de la cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y radioterapia (si procede).
- Después de la quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
- En combinación con quimioterapia adyuvante que consiste en docetaxel y carboplatino.
- En combinación con la quimioterapia neoadyuvante seguida de terapia adyuvante Hertraz™, para localmente avanzados (incluyendo inflamatoria) enfermedades o tumores > 2 cm de diámetro.

Hertraz™ sólo debe utilizarse en pacientes con cáncer metastásico o de mama precoz, cuyos tumores tienen o sobreexpresión HER2 o amplificación del gen HER2 determinados mediante un método exacto y validado.

Cáncer gástrico metastásico:

Hertraz™ en combinación con capecitabina o 5-fluorouracilo y cisplatino está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con adenocarcinoma metastásico HER2 positivo de la unión gastroesofágica del estómago o que no han recibido tratamiento anti-cáncer previo para su enfermedad metastásica.

Hertraz™ sólo debe utilizarse en pacientes con cáncer gástrico metastásico (CGM), cuyos tumores tienen sobreexpresión de HER2 como se define por IHC2 + y un resultado SISH o FISH confirmatorio, o por un resultado 3+ IHC. Métodos de ensayo precisos y validados deben ser utilizados.

Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad al trastuzumab, proteínas murinas o a alguno de los excipientes enumerados a continuación:**
 - L-histidina
 - L-histidina Clorhidrato
 - Trehalosa dihidrato
 - Polisorbato 20
- **Disnea Severa en reposo, debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o que requieran terapia de oxígeno suplementario**

Precauciones y Advertencias:

La determinación de HER2 debe llevarse a cabo en un laboratorio especializado que pueda asegurar una adecuada validación de los procedimientos de prueba.

De acuerdo con la literatura publicada, no hay datos clínicos disponibles actualmente en el re-tratamiento de los pacientes con exposición previa al trastuzumab en el tratamiento adyuvante.

Los datos a continuación son presentados desde la literatura publicada.

Disfunción cardíaca:**Consideraciones generales:**

Los pacientes tratados con trastuzumab tienen un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (Asociación del Corazón de Nueva York [NYHA] clase II-IV) o disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en los pacientes que reciben quimioterapia que contiene terapia con trastuzumab solo o en combinación con paclitaxel o docetaxel, en particular después de antraciclina (doxorubicina o epirrubicina). Estos pueden ser de moderados a grave y se han asociado con la muerte. Además, se debe tener precaución en el tratamiento de los pacientes con un mayor riesgo cardíaco, por ejemplo, hipertensión, enfermedad coronaria documentada, ICC, FEVI <55%, edad avanzada.

Si desarrolla insuficiencia cardíaca sintomática durante el tratamiento con trastuzumab, que deba ser tratada con medicamentos estándar para la ICC. La mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC o disfunción cardíaca asintomática en los ensayos pivotaes, mejoraron con el tratamiento estándar de ICC que consiste en un inhibidor de la enzima (ACE) convertidora de angiotensina o

bloqueador del receptor de angiotensina (ARB) y un bloqueador beta. La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos y evidencia de un beneficio clínico del tratamiento con trastuzumab, continúan en terapia sin reacciones clínicas cardíacas adicionales.

Cáncer de mama metastásico:

El trastuzumab y las antraciclinas no se deben administrar simultáneamente en combinación en el ajuste de CSM. Los pacientes con CSM que han recibido previamente antraciclinas, también están en riesgo de disfunción cardíaca con el tratamiento con trastuzumab, aunque el riesgo es menor que con el uso concurrente de trastuzumab y antraciclinas.

Cáncer de mama precoz:

Para los pacientes con CMP, evaluaciones cardíacas, como la realizada al inicio del estudio, se deben repetir cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses después de la interrupción del tratamiento hasta los 24 meses a partir de la última administración de trastuzumab. En los pacientes que reciben antraciclinas, se recomienda la quimioterapia adicional de supervisión, y se producen anualmente un máximo de 5 años a partir de la última administración de trastuzumab, o más si se observa una disminución continua de la FEVI.

Los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requieren tratamiento médico, antecedentes o ICC existente (NYHA II-IV), FEVI <55%, otra cardiomiopatía, arritmia cardíaca que requiera tratamiento médico, enfermedad valvular cardíaca clínicamente significativa, hipertensión leve controlada (hipertensión controlada por tratamiento médico estándar), y derrame pericárdico efectivo hemodinámico, se excluyeron de estudios pivotaes de CMP adyuvantes y neoadyuvante con trastuzumab y por lo tanto, el tratamiento no puede ser recomendado en dichos pacientes.

Tratamiento adyuvante:

El trastuzumab y antraciclinas no se debe administrar simultáneamente en combinación en el entorno del tratamiento adyuvante.

En pacientes con CMP se observó un aumento en la incidencia de eventos cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando trastuzumab se administró después de la quimioterapia con antraciclina en comparación con la administración con un régimen “sin antraciclina” con docetaxel y carboplatino y fue más marcado cuando trastuzumab se administró simultáneamente con taxanos que cuando se administró secuencialmente a taxanos. Independientemente del régimen utilizado, más eventos cardíacos sintomáticos ocurrieron dentro de los primeros 18 meses. En uno de los 3 ensayos pivotaes realizados en el cual una mediana de seguimiento de 5,5 años era disponible (BCIRG006) un aumento continuo de la tasa acumulada de eventos cardíacos o FEVI sintomáticas se observó en los pacientes que se les administró trastuzumab simultáneamente con un taxano seguido de

terapia con antraciclinas hasta 2,37% en comparación con aproximadamente el 1% en los dos brazos comparadores (antraciclina y ciclofosfamida seguido de taxano y taxano, carboplatino y trastuzumab).

Factores de riesgo para un evento cardíaco identificado en cuatro grandes estudios adyuvantes, incluyen la edad avanzada (> 50 años), la FEVI baja (<55%) al inicio del estudio, antes o después del inicio del tratamiento con paclitaxel, disminución de la FEVI de 10-15 puntos, y el uso previo o simultáneo de medicamentos antihipertensivos. En los pacientes que recibieron trastuzumab después de la finalización de la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció con una mayor dosis acumulativa de antraciclina administrada antes de la iniciación de trastuzumab y un índice de masa corporal (IMC) > 25 kg/m².

Tratamiento Neoadyuvante-Adyuvante:

En los pacientes con CMP elegibles para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, trastuzumab debe utilizarse simultáneamente con antraciclinas sólo en pacientes sin quimioterapia previa y sólo con regímenes con antraciclinas en dosis bajas, es decir, las dosis máximas acumulativas: de doxorubicina 180 mg/m² o epirubicina 360 mg/m².

Si los pacientes han sido tratados simultáneamente con un ciclo completo de antraciclinas de baja dosis y trastuzumab en el tratamiento neoadyuvante, quimioterapia citotóxica adicional no debe ser administrada después de la cirugía. En otras situaciones, la decisión sobre la necesidad de quimioterapia citotóxica adicional, se determina en base a los factores individuales.

La experiencia de la administración simultánea de trastuzumab con regímenes de dosis bajas de antraciclina, actualmente está limitada a dos ensayos. El trastuzumab se administró simultáneamente con la quimioterapia neoadyuvante que contenía tres a cuatro ciclos de una antraciclina (doxorubicina dosis acumulativa de 180 mg/m² o epirubicina dosis de 300 mg/m²). La incidencia de la disfunción cardíaca sintomática fue baja en los grupos de trastuzumab (hasta 1,7%).

La experiencia clínica es limitada en pacientes mayores de 65 años de edad.

Reacciones a la infusión, reacciones de tipo alérgico e hipersensibilidad

Reacciones adversas graves a la infusión de trastuzumab que se han reportado con poca frecuencia incluyen: disnea, hipotensión, sibilancias, hipertensión, broncoespasmo, taquiarritmia supraventricular, saturación de oxígeno reducida, anafilaxis, disnea, urticaria y angioedema. La premedicación se puede utilizar para reducir el riesgo de ocurrencia de estos eventos. La mayoría de estos eventos se producen durante o dentro de 2,5 horas a partir del inicio de la primera infusión. Si se produce una reacción a la infusión la perfusión, ésta debe interrumpirse debe disminuirse la velocidad de infusión y el paciente debe ser monitorizado hasta la resolución de todos los síntomas observados. Estos síntomas pueden ser tratados con un analgésico/antipirético como la meperidina o paracetamol, o un antihistamínico como la difenhidramina. La mayoría de los pacientes

experimentaron resolución de los síntomas y posteriormente recibieron otras infusiones de trastuzumab.

Las reacciones graves han sido tratadas con éxito con la terapia de apoyo, tales como oxígeno, beta-agonistas y corticosteroides. En casos raros, estas reacciones se asocian con un curso clínico que culmina en un desenlace fatal. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden tener un mayor riesgo de una reacción fatal a la perfusión. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con trastuzumab.

También se han reportado mejoría inicial seguida de deterioro clínico y reacciones tardías con un rápido deterioro clínico. Los fallecimientos ocurrieron en cuestión de horas y hasta una semana después de la infusión. En muy raras ocasiones, los pacientes han experimentado la aparición de los síntomas de infusión y síntomas pulmonares más de seis horas después del inicio de la perfusión de trastuzumab. Los pacientes deben ser advertidos de la posibilidad de aparición tardía y deben ser instruidos para ponerse en contacto con su médico si aparecen estos síntomas.

Eventos pulmonares:

Eventos pulmonares graves han sido reportados con el uso de trastuzumab en la post-comercialización. Estos eventos de vez en cuando han sido mortales. Además, se han reportado casos de enfermedad pulmonar intersticial incluyendo infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, distrés respiratorio, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. Los factores de riesgo asociados con la enfermedad pulmonar intersticial, incluyen la terapia previa o concomitante con otras terapias anti-neoplásicas conocidos por estar asociados con ella, tales como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia. Estos eventos pueden ocurrir como parte de una reacción relacionada con la perfusión o con un retraso en la aparición. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden tener un riesgo mayor de eventos pulmonares. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con trastuzumab. Se debe tener precaución para neumonitis, especialmente en pacientes tratados concomitantemente con taxanos.

Reacciones adversas:

Los datos a continuación son presentados desde la literatura publicada.

Entre las reacciones adversas más graves y/o comunes reportadas con el uso de trastuzumab a la fecha, son la disfunción cardíaca, las reacciones relacionadas con la infusión, hematotoxicidad (en particular, neutropenia), infecciones y reacciones adversas pulmonares.

En esta sección, se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia:

- Muy frecuente ($\geq 1 / 10$),
- Común ($\geq 1 / 100$ a $< 1/10$),
- Poco Común ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1/100$),
- Rara ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$),
- Muy rara ($< 1 / 10.000$),
- No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Se presenta en la siguiente tabla, las reacciones adversas que se han reportado en asociación con el uso de trastuzumab intravenoso solo o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos pivotaes y en la post-comercialización. Todos los términos incluidos se basan en el porcentaje más alto observado en los ensayos clínicos pivotaes.

Tabla. Reacciones adversas notificadas con monoterapia trastuzumab intravenosa o en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos pivotaes (N = 8.386) y en Post-comercialización.

Clase de sistema órgano	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	*Neumonía	Común
	Sepsis neutropénica	Común
	Cistitis	Común
	Herpes zoster	Común
	Infección	Común
	Influenza	Común
	Nasofaringitis	Común
	Sinusitis	Común
	Infección de la piel	Común
	Rinitis	Común
	Infección del tracto respiratorio superior	Común
	Infección del tracto urinario	Común
	Erisipela	Común
	Celulitis	Común
	Septicemia	Poco Común
	Progresión Tumor maligno	No conocido

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. Quistes y pólipos)	Progresión neoplasia	No conocida
La sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril	Muy Común
	Anemia	Muy Común
	Neutropenia	Muy Común
	Blanca disminución del recuento de glóbulos / leucopenia	Muy Común
	Trombocitopenia	Común
	Hipoprotrombinemia	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Común
	+ Reacción anafiláctica	No conocida
	+ El shock anafiláctico	No conocido
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Pérdida de peso / Pérdida de peso	Común
	Anorexia	Común
	Hiperpotasemia	No conocida
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	Común
	Depresión	Común
	Insomnio	Común
	Pensamientos anormales	Común
Trastornos del sistema nervioso	1 Temblor	Muy Común
	Mareo	Muy Común
	Dolor de cabeza	Muy Común
	Neuropatía periférica	Común
	Parestesia	Común
	Hipertonía	Común
	Somnolencia	Común
	Disgeusia	Común
	Ataxia	Común
	Paresia	Rara
	Edema cerebral	No conocida

Trastornos oculares	conjuntivitis	Muy Común
	Aumento del lagrimeo	Muy Común
	Ojo seco	Común
	Papiledema	No conocida
	Hemorragia retinal	No conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	Poco común
Trastornos cardíacos	¹ Disminuye la presión arterial	Muy Común
	¹ Aumento de la presión arterial	Muy Común
	¹ Latidos del corazón irregulares	Muy Común
	¹ Palpitación	Muy Común
	¹ Aleteo cardíaco	Muy Común
	Fracción de eyección disminuida *	Muy Común
	*Insuficiencia cardíaca (congestiva)	Común
	⁺¹ Taquiarritmia supraventricular	Común
	Miocardiopatía	Común
	Derrame pericárdico	Poco común
	Shock cardiogénico	No conocido
	Pericarditis	No conocido
	Bradicardia	No conocida
	Ritmo de galope presente	No conocida
Desorden vascular	Sofocos	Muy común
	⁺¹ Hipotensión	Común
	Vasodilatación	Común
Desordenes respiratorios, torácicos y mediastinales	Sibilancias	Muy Común
	⁺¹ Disnea	Muy Común
	Tos	Muy Común

	Epistaxis	Muy Común
	Rinorrea	Muy Común
	Asma	Común
	Trastorno pulmonar	Común
	Faringitis	Común
	*Un Derrame pleural	Poco común
	Neumonitis	Raro
	*Fibrosis pulmonar	No conocida
	*Dificultad respiratoria	No conocida
	*Insuficiencia respiratoria	No conocida
	*Infiltración pulmonar	No conocida
	*Edema agudo de pulmón	No conocida
	*Síndrome de dificultad respiratoria aguda	No conocida
	*Broncoespasmo	No conocida
	*Hipoxia	No conocida
	*Disminución de la saturación de oxígeno	No conocida
	Edema laríngeo	No conocida
	Ortopnea	No conocida
	Edema pulmonar	No conocida
Desordenes gastrointestinales	Diarrea	Muy Común
	Vómitos	Muy Común
	Náusea	Muy Común
	Hinchazón de labios	Muy Común
	Dolor abdominal	Muy Común
	Dispepsia	Muy Común
	Estreñimiento	Muy Común
	Pancreatitis	Común
	Hemorroides	Común
	Sequedad en la boca	Común
Transtornos Hepatobiliares	Lesión hepatocelular	Común
	Hepatitis	Común

	Sensibilidad hepática	Común
	Ictericia	Raro
	Insuficiencia hepática	No conocida
Piel y tejido subcutáneo	Eritema	Muy Común
	Erupción	Muy Común
	¹ Hinchazón de la cara	Muy Común
	Alopecia	Muy Común
	Acné	Común
	Piel seca	Común
	Equimosis	Común
	Hiperhidrosis	Común
	Rash Maculopapular	Común
	Alteraciones de las uñas	Común
	Prurito	Común
	Onicoclasia	Común
	Dermatitis	Común
	Urticaria Un	Poco común
	Angioedema	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy Común
	Tensión muscular	Muy Común
	Mialgia	Muy Común
	Artritis	Común
	Dolor de espalda	Común
	Dolor en los huesos	Común
	Espasmos musculares	Común
	Dolor de cuello	Común
	Dolor en las extremidades	Común
Trastornos renales y urinarios	Trastorno renal	Común
	Glomerulonefritis membranosa	No conocida
	Glomerulonefropatía	No conocida
	Insuficiencia renal	No conocida

Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Oligohidramnios	No conocida
Del aparato reproductor y trastornos mamarios	Inflamación de mama / mastitis	Común
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Muy Común
	Dolor de pecho	Muy Común
	Escalofríos	Muy Común
	fatiga	Muy Común
	Síntomas similares a la gripe	Muy Común
	Reacción relacionada con la perfusión	Muy Común
	Dolor	Muy Común
	Pirexia	Muy Común
	Inflamación de la mucosa	Muy Común
	Edema periférico	Común
	Malestar	Común
	Edema	Común
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Contusión	Común

*Indica las reacciones adversas que se han reportado en asociación con un desenlace fatal.

¹Indica las reacciones adversas que se reportan en gran parte en asociación con reacciones relacionadas con la infusión. No están disponibles PORCENTAJES específicos para estos.

*Observado con la terapia combinada seguido de antraciclinas y combinado con taxanos

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Disfunción cardíaca:

La insuficiencia cardíaca congestiva, NYHA II - IV es una reacción adversa frecuente asociada con el uso de trastuzumab y se ha asociado con un desenlace fatal. Los signos y síntomas de disfunción cardíaca tales como disnea, ortopnea,

Sin embargo, la mayoría de las reacciones relacionadas con la infusión son de niveles moderados en intensidad (sistema de clasificación NCI-CTC) y tienden a ocurrir más temprano en el tratamiento, es decir, durante las infusiones uno, dos y tres y disminuir su frecuencia en las perfusiones posteriores. Las reacciones incluyen escalofríos, fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida, dificultad respiratoria, erupción cutánea, náuseas, vómitos y dolor de cabeza.

La velocidad de las reacciones relacionadas con la infusión de todos los grados varió entre los estudios en función de la indicación, la metodología de recopilación de datos, y si el trastuzumab se administró simultáneamente con quimioterapia o en monoterapia.

Reacciones anafilácticas graves que requieren intervención adicional inmediata pueden ocurrir por lo general durante la primera o segunda infusión de trastuzumab y se han asociado con un desenlace fatal. Las reacciones anafilactoides se han observado en casos aislados.

Hematotoxicidad:

Se produjo neutropenia febril muy comúnmente. Comúnmente se producen reacciones adversas que incluyen anemia, leucopenia, trombocitopenia y neutropenia. La frecuencia de ocurrencia de hipoprotrombinemia no se conoce. El riesgo de neutropenia puede aumentar ligeramente cuando el trastuzumab se administra con docetaxel después de la terapia con antraciclinas.

Eventos pulmonares:

Reacciones adversas pulmonares graves se producen en asociación con el uso de trastuzumab y se han asociado con un resultado fatal. Estos incluyen, pero no se limitan a, infiltrados pulmonares, síndrome de distrés respiratorio agudo, neumonía, neumonitis, derrame pleural, insuficiencia respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria.

Los detalles de las medidas de minimización de riesgos se presentan en la sección de

Advertencias y Precauciones.:

Notificación de sospechas de reacciones adversas

El reporte de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite el monitoreo continuo de la relación riesgo / beneficio del medicamento. Se les pide a los profesionales de la salud reportar cualquier sospecha de reacción adversa a través del respectivo sistema de presentación de informes nacionales.

Interacciones:

un efecto claro de la administración concomitante de paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.

La administración de anastrozol concomitante, no pareció influir en la farmacocinética de trastuzumab.

Dosificación y grupo etario:

Cáncer de mama metastásico:

Esquema de tres veces por semana

La dosis de inicio recomendada es de 8 mg / kg de peso corporal. La dosis recomendada de mantenimiento a intervalos de tres semanas es de 6 mg / kg de peso corporal, comenzando tres semanas después de la dosis de carga.

Esquema semanal:

La dosis de inicio recomendada de trastuzumab es de 4 mg / kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento semanal recomendada de trastuzumab es de 2 mg / kg de peso, comenzando una semana después de la dosis de carga.

Administración en combinación con paclitaxel o docetaxel

De acuerdo con la literatura publicada, en los ensayos pivotaes (H0648g, M77001), paclitaxel o docetaxel se administró el día siguiente a la primera dosis de trastuzumab e inmediatamente después de las dosis posteriores de trastuzumab si la dosis anterior de trastuzumab fue bien tolerada.

Administración en combinación con un inhibidor de la aromatasas:

De acuerdo con la literatura publicada, en el ensayo pivotal (BO16216) trastuzumab y anastrozol se administraron desde el día 1. No hubo restricciones en el tiempo relativo de trastuzumab y anastrozol en la administración.

Cáncer de mama precoz:

Esquema de tres veces por semana y semanal

Como un régimen de tres veces por semana la dosis de carga inicial recomendada de trastuzumab es de 8 mg / kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada de trastuzumab a intervalos de tres veces semanales es de 6 mg / kg de peso corporal, comenzando tres semanas después de la dosis de carga.

Como (dosis de carga inicial de 4 mg / kg seguido de 2 mg / kg cada semana) régimen semanal de forma concomitante con paclitaxel después de la quimioterapia con doxorubicina y ciclofosfamida.

Cáncer gástrico metastásico:

Esquema de tres veces por semana

La dosis de inicio recomendada es de 8 mg / kg de peso corporal. La dosis recomendada de mantenimiento a intervalos de tres semanales es de 6 mg / kg de peso corporal, comenzando tres semanas después de la dosis de carga.

Cáncer de mama y el Cáncer gástrico:

Duración del tratamiento:

Los pacientes con CSM o CGM deben ser tratados con trastuzumab hasta la progresión de la enfermedad. Los pacientes con CMT deben ser tratados con trastuzumab durante 1 año o hasta la recurrencia de la enfermedad, lo que ocurra primero; ampliar el tratamiento en CMP mas allá de un año no se recomienda.

Reducción de la dosis:

De acuerdo con la literatura publicada, no se hicieron reducciones en la dosis de trastuzumab durante los ensayos clínicos. Los pacientes pueden continuar el tratamiento durante los periodos reversibles de mielosupresión quimioterapia – Inducida pero deben ser cuidadosamente monitoreados por las complicaciones de la neutropenia durante este tiempo. Consulte la ficha técnica para paclitaxel, docetaxel o inhibidor de la aromatasa para obtener información sobre la reducción de la dosis o retrasos.

Si la fracción de Eyección Ventricular Izquierda (FEVI) cae ≥ 10 puntos la Fracción de Eyección (FE) desde la línea base y por debajo del 50%, el tratamiento debe ser suspendido y repetir la evaluación de la FEVI después de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado o ha disminuido más o ha desarrollado insuficiencia cardiaca congestiva sintomática (ICC), la interrupción de trastuzumab se debe considerar seriamente, a menos que se considere que los beneficios para el paciente en concreto superen a los riesgos. Todos estos pacientes deben ser referidos para evaluación por un cardiólogo y para seguimiento.

Dosis perdidas:

Si el paciente olvida tomar una dosis de trastuzumab por una semana o menos, entonces la dosis de mantenimiento habitual (régimen semanal: 2 mg / kg; régimen de tres por semana: 6 mg / kg) debe administrarse lo antes posible. No espere hasta el siguiente ciclo. Dosis de mantenimiento posteriores (régimen semanal: 2 mg / kg; régimen de tres por semana: 6 mg / kg, respectivamente), deben entonces ser dadas de acuerdo con el calendario anterior.

Si el paciente pierde una dosis de trastuzumab por más de una semana, una dosis de re-carga de trastuzumab debe administrarse aproximadamente más de 90 minutos (régimen semanal: 4 mg / kg; régimen 3 veces a la semana: 8 mg / kg). Dosis posteriores de mantenimiento trastuzumab (régimen semanal: 2 mg / kg; cada tres semanas régimen de 6 mg / kg, respectivamente) debe volverse a administrar (régimen semanal: todas las semanas; régimen de tres semanales cada 3 semanas) a partir de ese punto.

Poblaciones especiales:

Estudios farmacocinéticos dedicados en personas mayores y personas con insuficiencia renal o hepática no se han llevado a cabo. En un análisis de farmacocinética poblacional, la edad y la insuficiencia renal no mostraron a afectar a la biodisponibilidad de trastuzumab.

Población pediátrica

No hay un uso relevante de trastuzumab en la población pediátrica

Vía de administración: Infusión intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión agosto de 2014.

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

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

Sin embargo, la Sala considera que el interesado debe presentar el plan de gestión del riesgo junto con la solicitud de Registro Sanitario, incluyendo la identificación de riesgos potenciales adicionales de acuerdo a los datos obtenidos en los estudios y datos actualizados de los estudios presentados. Dicha información deberá ser remitida a esta Sala.

**3.8.3. QUTIPIN® 25
QUTIPIN® 100
QUTIPIN® 200
QUTIPIN® 300**

Expediente : 20020412 / 20020414 / 20020354 / 20020356
Radicado : 2015120081 / 2016006443 / 2016123406
Fecha : 25/09/2016
Interesado : Química Fina S.A.
Fabricante : Sun Pharmaceutical Industries Ltd.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2016030031, en el sentido de que se revoque el artículo segundo y se conceda la aprobación de los perfiles de disolución comparativos para Qutipin® 100, Qutipin® 200, Qutipin® 300, teniendo en cuenta los siguientes argumentos:

1. Los argumentos del anexo técnico, firmado por el poderdante.

2. Las Causales de negación de los perfiles de disolución, no fueron aludidas por la Comisión Revisora, en el concepto Mediante Acta No. 23 de 2015, numeral 3.2.3., se emitió requerimiento con el siguiente concepto “...Concepto: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar el resultado para factor f2 para las concentraciones de 100mg y 300mg”

3. El requerimiento fue emitido, mediante Auto No. 2016000146 del 12 de enero de 2016, solicitando: “...Se informa al interesado que una vez revisado el expediente y para continuar con el trámite solicitado debe cumplir con el siguiente requerimiento: Allegar el resultado para factor f2 para las concentraciones de 100mg y 300mg. Lo anterior de acuerdo a lo recomendado en el Acta No 23 de 2015 numeral 3.2.3”.

4. Ni el concepto de Comisión Revisora, ni en el auto, fueron señaladas las causales que se aluden para la negación de los perfiles de disolución, los cuales habrían podido explicarse en el momento procesal de la respuesta al Auto.

5. Por lo anterior, se adjunta documento suscrito por el laboratorio que realizó los estudios, en donde expone las razones o justificaciones frente a las causales de negación.

6. Es de advertir, que la información nueva que se adjunta corresponde a la justificación técnica emitida por el laboratorio, la cual no se allegó antes, por cuanto no se conocían las objeciones.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, ratifica la negación de los perfiles de disolución para las concentraciones de 100 mg, 200 mg y 300 mg, considerando que aunque se allegan los datos primarios, se afirma que la validación de la metodología analítica a cada pH evaluado no se realizó porque se siguió el método descrito en la USP. Dado que lo anterior no permite asegurar que el método utilizado es válido y confiable, los resultados presentados no son aceptables.

3.10. DERECHOS DE PETICIÓN

3.10.1. RITUXIMAB

Radicado : 16138284 / 16138278 / 16138271
 Fecha : 23/12/2016
 Interesado : Productos Roche S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de lo siguiente

1. Se confirme si el solicitante de la evaluación farmacológica del producto Reditux requiere estudios clínicos comparativos sobre los efectos adversos de los dos medicamentos, el de referencia Mabthera® de productos Roche S.A. y el comparador Reditux para que el medicamento sea aprobado, tal como se ha hecho en distintos pronunciamientos, en particular los conceptos en los numerales 3.1.1.1 de Acta No. 18 de 2012 y 3.1.3.1 Acta No. 30 de 2013.
2. En caso que la respuesta a la pregunta numero 1 sea negativa, solicita explique las razones por las cuales no requieren estudios comparativos de los dos productos, ya que esta es la única manera de demostrar la seguridad del medicamento.
3. En caso que la respuesta a la pregunta numero 2 sea positiva, solicita se informe cuáles son los estudios comparativos, por cuanto, en la información técnica disponible no existe conocimiento de los mismos.
4. Se solicita si sobre los estudios aportados del producto Reditux se tienen las características metodológicas necesarias para demostrar similaridad, dado que el estudio encontrado en la literatura científica no establece una población, muestra y Enpoint esperados para un resultado satisfactorio.
Rta: si es información seria con respaldo metodológico y resultados confiables
5. Solicita que se revise el dossier del producto.
6. si la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA en la revisión del expediente 20110984 y radicación 2016080942 del producto denominado Iximab con principio activo Riruximab, fabricado por Reliance Life Science de la india, ha aplicado las normas del Decreto 1782 de 2014, y en particular la ruta abreviada de comparabilidad del artículo 9 del Decreto 1782 de 2014.
7. En el evento que la respuesta a la anterior pregunta sea positiva, se informe que aspectos demuestran los atributos de la farmacocinética y farmacodinamia del producto, pruebas de inmunogenicidad e igualmente se informe sobre qué países de referencia del artículo 8 del decreto 1782 de 2014 se comercializan el producto denominado Iximab con principio activo rituximab, fabricado por Reliance Life Science.

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

1. Se confirme si el solicitante de la evaluación farmacológica del producto Reditux requiere estudios clínicos comparativos sobre los efectos adversos de los dos medicamentos, el de referencia Mabthera® de productos Roche S.A. y el comparador Reditux para que el medicamento sea aprobado, tal como se ha hecho en distintos pronunciamientos, en particular los conceptos en los numerales 3.1.1.1 de Acta No. 18 de 2012 y 3.1.3.1 Acta No. 30 de 2013.

RTA: Si bien, para los expedientes de los conceptos emitidos en el numeral 3.1.1.1 de Acta No. 18 de 2012 y numeral 3.1.3.1 Acta No. 30 de 2013, se requirió presentar estudios clínicos adicionales, a diferencia de lo conceptuado en el Acta No. 27 de 2016, numeral 3.1.3.22., caso en que la información aportada, que se estudia de manera independiente, despeja las dudas racionales sobre la similaridad estructural del producto y adicionalmente incluye los estudios clínicos apropiados, a criterio de la Sala; lo cual permite concluir favorablemente sobre el balance beneficio riesgo y por tanto no se requieren datos clínicos adicionales para el producto de la referencia.

2. En caso que la respuesta a la pregunta numero 1 sea negativa, solicita explique las razones por las cuales no requieren estudios comparativos de los dos productos, ya que esta es la única manera de demostrar la seguridad del medicamento.

Rta: N/A

3. En caso que la respuesta a la pregunta número 2 sea positiva, solicita se informe cuáles son los estudios comparativos, por cuanto, en la información técnica disponible no existe conocimiento de los mismos.

Rta: N/A

4. Se solicita si sobre los estudios aportados del producto Reditux se tienen las características metodológicas necesarias para demostrar similaridad, dado que el estudio encontrado en la literatura científica no establece una población, muestra y Enpoint esperados para un resultado satisfactorio.

Rta: Si, la información presentada es seria con respaldo metodológico y resultados confiables

5. Solicita que se revise el dossier del producto.

Rta: La Sala no considera pertinente ni necesario volver a revisar el dossier

6. Si la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA en la revisión del expediente 20110984 y radicación 2016080942 del producto denominado Iximab con principio activo Riruximab, fabricado por Reliance Life Science de la india, ha aplicado las normas del Decreto 1782 de 2014, y en particular la ruta abreviada de comparabilidad del artículo 9 del Decreto 1782 de 2014.

Rta: No

7. En el evento que la respuesta a la anterior pregunta sea positiva, se informe que aspectos demuestran los atributos de la farmacocinética y farmacodinamia del producto, pruebas de inmunogenicidad e igualmente se informe sobre qué países de referencia del artículo 8 del decreto 1782 de 2014 se comercializan el producto denominado Iximab con principio activo rituximab, fabricado por Reliance Life Science.

Rta: N/A

3.11. CONSULTAS

3.11.1. CLOFAZIMINA

Radicado : 16110558

Fecha : 19/10/2016

Interesado : Dirección de promoción y prevención – Ministerio de Salud y Protección total

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la incorporación del a Clofazimina como medicamento para el tratamiento de la tuberculosis.

Lo anterior teniendo en cuenta que el pasado 6 de octubre de 2016 se realizó el Comité Nacional asesor de la Tuberculosis y en cumplimiento de las funciones asignadas mediante Resolución 5195 de 2010, este comité indico la necesidad de incorporar la Clofazimina como medicamento para el manejo de la tuberculosis fármacoresistente, lo cual esta soportado por la Organización Mundial de la Salud.

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

3.11.2. BEDAQUILINA

Radicado : 16132474
 Fecha : 09/12/2016
 Interesado : Janssen Cilag S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la inclusión de Bedaquilina en el listado de medicamentos vitales no disponibles, teniendo en cuenta que el medicamento fue evaluado por la Sala Especializada de medicamentos y productos biológicos con base en los argumentos que soportan la seguridad y el balance riesgo/beneficio favorable del producto de la referencia en adultos como parte de la terapia combinada para la tuberculosis (TB) pulmonar por mycobacterium tuberculosis resistente a múltiples fármacos (MBR TB según clasificación OMS), sin embargo el producto Sirturo®, cuyo principio activo es Bedaquilina, no ha sido sometido a registro sanitario y es importante que los pacientes que lo requieran puedan tener acceso a esta terapia, a través de organismo internacionales tales como la OPS, OMS u otras instituciones.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada y la normatividad vigente (Resolución 5195 de 2010 por la cual se reorganiza el Comité Asesor de Tuberculosis y se dictan otras disposiciones, circular externa 000055 de diciembre de 2016 del Ministerio de Salud y protección social donde se realiza la actualización de los lineamientos para el manejo programático de tuberculosis en niños, casos farmacoresistentes y aspectos de la programación de sintomáticos respiratorios) la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evidencia que el medicamento Bedaquilina tableta x 100 mg cumple con los requisitos para ingresar temporalmente al listado de medicamentos vitales no disponibles (Se encuentra en Normas farmacológicas, tiene concepto del Comité Asesor de Tuberculosis, no se encuentra aún comercializado en el país, no se encuentra en investigación clínica y no tiene sustitutos). Por lo tanto se ingresa al listado de medicamentos vitales no disponibles, para el uso en adultos (≥18años) como parte de la terapia combinada para la tuberculosis pulmonar (TB), debido a Mycobacterium tuberculosis resistente a múltiples fármacos (MDR TB Según clasificación OMS) de acuerdo con los lineamientos del Ministerio de salud y Protección social. Se recuerda que se requiere monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15

Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos. Adicionalmente se debe dar cumplimiento a la circular DG-100-00022-13 sobre autorización de importación de medicamentos vitales no disponibles para más de un paciente “(...) deben cumplir con la finalidad para la cual fue autorizada y dichos productos se encuentran sometidos a la vigilancia y control de las autoridades sanitarias (...) https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=2982:circular-dg-100-00022-13-autorizacion-de-importacion-de-medicamentos-vitales-no-disponibles-para-mas-de-un-paciente&catid=317:ciculares&Itemid=2149

3.11.3. ABCERTIN®

Radicado : 16137820
 Fecha : 22/12/2016
 Interesado : Sanofi Genzyme

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos de la Comisión Revisora que al momento de evaluar la nueva solicitud de aprobación de la evaluación farmacológica de producto Abcertin, tengan en cuenta que el producto no cuenta con data clínica que permita inferir la seguridad y eficacia del producto y que autoridades sanitarias de otros países como Costa Rica, Chile y Argentina han negado la aprobación de dicho producto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo de la información allegada por parte del interesado.

3.11.4. BACLOFENO INYECTABLE 50µg/mL BACLOFENO INYECTABLE 10µg/5mL BACLOFENO INYECTABLE 10µg/20mL

Radicado : 16131385
 Fecha : 06/12/2016
 Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora excluir el medicamento Beclofeno Inyectable 50µg/mL, 10µg/5mL y 10µg/20mL del listado de medicamentos vitales no disponibles ya que según la página del INVIMA se reporta que dicho medicamento posee tres registros sanitarios vigentes para ser comercializado en el territorio colombiano.

CONCEPTO. La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos analizó la solicitud de excluir el medicamento Baclofeno solución inyectable, en las concentraciones 50ug/ml, 10mg/5ml y 10mg/20ml del listado de medicamentos vitales no disponibles y revisó la información proveniente del Ministerio de salud y protección social sobre el estado de disponibilidad del medicamento en el país, (Radicado 16131385) considerando procedente el retiro del listado de Medicamentos Vitales no Disponibles de estas concentraciones del Baclofeno inyectable teniendo en cuenta lo estipulado en el Parágrafo 1º. Del artículo 2 del Decreto 481/2004 que establece que el INVIMA "podrá excluir un medicamento del listado de que trata el Artículo 3 del presente decreto, cuando desaparezcan las condiciones que generaron su inclusión, o cuando el titular del registro presente solicitud debidamente sustentada sobre su capacidad para atender la demanda del mercado" Se recuerda la obligatoriedad al Invima del reporte de la no comercialización temporal o definitiva de estos medicamentos según Decreto 843 de 2016

3.11.5. ISOPROTERENOL

Radicado : 16131387
Fecha : 06/12/2016
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora excluir el medicamento Isoproterenol Clorhidrato 0.2mg/mL del listado de vitales no disponibles ya que según la página del INVIMA se reporta que dicho medicamento posee un registro sanitario vigente para ser comercializado en el territorio colombiano.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos analizó la solicitud de excluir el medicamento Isoproterenol solución inyectable en la concentración 0,2 MG/ML del listado de medicamentos vitales no disponibles y revisó la información proveniente del Ministerio de salud y protección Social sobre el estado de disponibilidad del medicamento en el país, (Radicado 16131387) considerando procedente el retiro del listado de Medicamentos Vitales no Disponibles de esta concentración del isoproterenol inyectable teniendo en cuenta lo estipulado en el Parágrafo 1º. Del artículo 2 del Decreto 481/2004 que establece que el INVIMA "podrá excluir un medicamento del listado de que trata el Artículo 3 del presente decreto, cuando desaparezcan las condiciones que generaron su inclusión, o cuando el titular del registro presente solicitud debidamente sustentada sobre su capacidad para atender la demanda del mercado" Se recuerda la obligatoriedad al Invima del reporte de la no comercialización temporal o definitiva de estos medicamentos según Decreto 843 de 2016

3.11.6. BLEOMICINA POLVO LIOFILIZADO PARA INYECCIÓN VIAL POR 15UI

Radicado : 16126130
Fecha : 24/11/2016
Interesado : Al Pharma S.A.

El interesado informa a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora que se realizó el trámite de ampliación de indicaciones para el producto de la referencia, siguiendo la propuesta técnica y científica enviada por el INVIMA atendiendo a la seguridad y eficacia realizada por el Ministerio de Salud y Protección Social y el instituto de evaluación tecnológica e salud IETS apoyado en las manifestaciones de las diferentes sociedades científicas del país.

Indicación adicional propuesta:
Uso pediátrico en las indicaciones oncológicas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa que la carta allegada por el INVIMA consistía en una invitación a instar a los titulares de productos con ciertos principios activos con el fin de recolectar información y soportes de las indicaciones mencionadas y surtir al trámite pertinente ante este instituto.

3.11.7. DAUNORUBICINA HIDROCHLORIDE DE 20 mg/VIAL

Radicado : 16126128
Fecha : 24/11/2016
Interesado : Al Pharma S.A.

El interesado informa a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora que se realizó el trámite de ampliación de indicaciones para el producto de la referencia, Siguiendo la propuesta técnica y científica enviada por el INVIMA atendiendo a la seguridad y eficacia realizada por el Ministerio de Salud y Protección Social y el instituto de evaluación tecnológica e salud IETS apoyado en las manifestaciones de las diferentes sociedades científicas del país.

Indicación adicional propuesta:
Leucemia linfóide aguda en población pediátrica. Tumor de Wilms. Tumor de Erwing. Reticulodarcoma. Linfomasarcoma.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa que la carta allegada por el INVIMA consistía en una invitación a instar a los titulares de productos con ciertos principios activos con el fin de recolectar información y soportes de las indicaciones mencionadas y surtir al trámite pertinente ante este instituto.

**3.11.8. EMTHEXATE 50MG
EMTHEXATE
EMTHEXATE PF 500MG/20ML**

Radicado : 16126126
Fecha : 24/11/2016
Interesado : Al Pharma S.A.

El interesado informa a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora que se realizó el trámite de ampliación de indicaciones para el producto de la referencia, Siguiendo la propuesta técnica y científica enviada por el INVIMA atendiendo a la seguridad y eficacia realizada por el Ministerio de Salud y Protección Social y el instituto de evaluación tecnológica e salud IETS apoyado en las manifestaciones de las diferentes sociedades científicas del país.

Indicación adicional propuesta:
Uso pediátrico específicamente en linfoma no Hodking

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa que la carta allegada por el INVIMA consistía en una invitación a instar a los titulares de productos con ciertos principios activos con el fin de recolectar información y soportes de las indicaciones mencionadas y surtir al trámite pertinente ante este instituto.

3.11.9. RADICADO 17030873

Fecha : 2017/03/17
Interesado : Astellas Pharma US, Inc.

El interesado solicita aclaración a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora del concepto emitido en el acta No. 25 de 2015, numeral 3.1.4.1., en el sentido de indicar que la forma farmacéutica correcta es

Comprimidos Recubiertos de Liberación Modificada y no como se referencia en el acta mencionada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 25 de 2015, numeral 3.1.4.1., para el producto de la referencia en el sentido de indicar que la forma farmacéutica correcta es Comprimidos Recubiertos de Liberación Modificada y no como se indica en el acta mencionada.

3.12. ACLARACIONES

3.12.1. CARDIO-SPECT

Expediente : 19932082
Radicado : 2015076634
Fecha : 18/06/2015
Interesado : Pronuclear E.U.

Composición: Cada vial 0.12 mg de tetra (2-metoxi-isobutil-isonitril)-cu(i)-tetrafluoroborato (sestamibi)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Útil en la investigación de enfermedades isquémicas del corazón, de infartos del miocardio y en la evaluación de la función global ventricular.

Contraindicaciones: No debe administrar a personas menores de 18 años ni en mujeres embarazadas, a no ser que el beneficio justifique los riesgos.

El Grupo de Apoyo solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 21 de 2016 segunda parte numeral 3.13.4., en el sentido de considerar el concepto de aprobación del inserto e información para prescribir por cuanto las indicaciones que allí registran no han sido aprobadas asimismo las contraindicaciones, precauciones y advertencias no se ajustan con las aprobadas en el registro.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 21 de 2016, segunda parte, numeral 3.13.4., en el sentido de considerar que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir a las indicaciones,

contraindicaciones, precauciones y advertencias aprobadas en el Registro Sanitario para el producto de la referencia.

3.12.2. RADICADO 16112553

Fecha : 24/10/2016
Interesado : Pfizer S.A.S

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 21 de 2016 numeral 3.6.1., teniendo en cuenta la extensión y el tipo de lenguaje usado en el concepto de referencia es dirigido al cuerpo médico el cual podría generar inconvenientes para la lectura por parte de los consumidores o posibles confusiones, por tal razón presenta una propuesta para ser incluida en la etiquetas, rótulos y empaque de los productos de venta libre con principio activo ibuprofeno como se muestra a continuación:

Precauciones y Advertencias:

1. Consulte a su médico antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, hipertensión arterial, una enfermedad arterial, una enfermedad del corazón, falla cardíaca, enfermedad arterial, una enfermedad renal, desordenes de la coagulación, insuficiencia hepática, cirrosis o enfermedades del tracto gastrointestinal. Si Ud. ha sufrido una apoplejía o si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE)
2. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA), anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios, corticoides o antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) incrementa el riesgo de ulcera gastrointestinal y sus complicaciones. Consulte con su médico si está consumiendo ácido acetilsalicílico para la prevención de un infarto de miocárdico (cardioprotector) o un accidente cerebrovascular (ACV) debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetil salicílico.
3. Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción alérgica que incluya: enrojecimiento de la piel, rash, ampollas, si presenta vomito con sangre, sangre en las heces o heces negras.
4. Empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por cortos periodos de tiempo.
5. Si usted tiene 60 años de edad o más consulte a su médico antes de utilizar.
6. A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 10 días, o si la

fiebre empeora o persiste por más de 3 días. Manténgase fuera del alcance de los niños.

7. Evite tomar este producto con el consumo excesivo de alcohol (3 o más bebidas alcohólicas al día)
8. Pregunte a su médico antes de usar si usted está embarazada o lactando.

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

3.12.3. CALCIO 600 mg, VITAMINA D3 500UI, TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20113900
Radicado : 16139098
Fecha : 26/12/2016
Interesado : Pfizer Pfe Colombia S.A.S
Fabricante : Wyeth Pharmaceutical Co. Ltd.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 27 de 2016, numeral 3.1.6.5., teniendo en cuenta que se omitió relacionar la siguiente información en el formato de solicitud pero si estaba dentro del documento allegado mediante radicado 2016117382, lo anterior con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Dosificación y grupo etario
- SPC v 1.0 de 16 de Agosto, 2016

Nueva dosificación y grupo etario:

Adultos: Una tableta dos veces al día con las comidas o según indicación médica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 27 de 2016, numeral 3.1.6.5., en el sentido de indicar que la dosificación es la siguiente y no como aparece en el Acta mencionada:

Nueva dosificación y grupo etario:

Adultos: Una tableta dos veces al día con las comidas o según indicación médica.

3.12.4. COAGIL VII

Radicado : 17000667
Fecha : 04/01/2017
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 27 de 2016, numeral 3.11.6., en el sentido de:

1. Dadas las serias limitaciones de información científica publicada sobre seguridad y eficacia Coagil VII, que son una muestra legítima de las inquietudes presentadas en este caso, para llamar la atención sobre el perfil de calidad, seguridad y eficacia de Coagil VII y dado que la Comisión Revisora considera que no es posible confrontar la validez del poster: ¿La Comisión Revisora garantiza y se responsabiliza sobre la solidez de la información de seguridad suministrada por el titular de Coagil VII para la aprobación de la evaluación farmacológica?
2. Si bien la SEMPB en su concepto establece que el solicitante del Registro Sanitario del producto Coagil VII debe presentar el plan de gestión de riesgos (PGR) y que este deberá ser sometido a evaluación por el INVIMA, se solicita que se aclare ¿Cuáles serán los parámetros o lineamientos bajo los cuales se presentara y aprobara dicho plan de gestión del riesgo, dado que en este momento no ha sido expedida la guía que regulara la presentación y aprobación de PGR para productos Biológicos? Adicionalmente se aclare ¿cuáles serán los mecanismos que garantizaran que de otorgarse el registro sanitario para coagil VII el producto no se comercializara sin que cumpla con el requisito establecido por la ESMPB en relación al PGR?
3. ¿Cómo se hará seguimiento y sobre que marco de referencia se evaluara el impacto del PGR teniendo en cuenta las características de nuestro sistema de salud y específicamente, desde cada institución salud y de cada paciente?
4. Se solicita también, se aclare ¿Cuál será el procedimiento a seguir frente al registro de los pacientes que sean tratados con coagil VII, ya que tal como lo señala el Acta No. 27, es necesario recoger exhaustivamente los datos para analizar la efectividad y seguridad del producto?; Así mismo ¿Cuáles serán los mecanismos que permitirán hacer de conocimiento público los resultados clínicos de los pacientes tratados con Coagil VII? Y ¿Cuáles son los lineamientos a tener en cuenta sobre un registro de pacientes, para que este no sea una mera lista de usuarios?

5. Así mismo, frente a lo señalado por la SEMPB en cuanto a que se deberá realizar un seguimiento en inmunogenicidad en pacientes con un defecto grave del gen del Factor VII, solicita se aclare la razón por la cual esto mismo no se está requiriendo para las demás indicaciones aprobadas para el producto Coagil VII, de acuerdo con lo señalado en Acta No. 09 de 2014 y se aclare ¿Cómo se implementara el seguimiento a la inmunogenicidad en la práctica diaria?
6. En relación al perfil de inmunogenicidad de coagil VII solicita se aclare:
 - a. Considerando que el principio activo de coagil VII cuenta con una contraparte endógena no redundante solicita se aclare ¿el solicitante evaluo en tiempo real el desarrollo de anticuerpos neutralizantes o la presencia sostenida de títulos de anticuerpos como parte del estudio clínico presentado para la evaluación farmacológica?
 - b. Dado que el medicamento coagil VII tiene el potencial riesgo de presentar reactividad cruzada al Factor VII endógeno se solicita a la SEMPB confirmar si la información clínica cuenta con las evaluaciones específicas sobre inmunogenicidad y la data suficiente de mínimo un (1) año que permita la adecuada comparabilidad con el medicamento de referencia.
 - c. ¿El medicamento coagil VII cuenta con las evaluaciones específicas de seguimiento a la seguridad y son estas apropiadas al entorno local para identificar la aparición de anticuerpos? En caso afirmativa, aclarar la descripción y validación de las mismas.
 - d. ¿Cómo se implementara el seguimiento a la inmunogenicidad en la práctica diaria señalado en el concepto emitido por la SEMPB?
7. Dadas las observaciones realizadas por la Dirección de Medicamentos mediante derecho de petición presentado a la SEMPB del 07/07/2016 mediante radicado No. 17071373 y que evidencia que la metodología aplicada para la determinación de la similitud entre principio activo de coagil VII y el medicamento innovador es cuestionable y teniendo en cuenta que la premisa es demostrar que las potenciales diferencias entre los principios activos de coagil VII y el producto innovador no tiene relevancia clínica, solicita aclarar ¿cómo se confirmó clínicamente que las diferencias existentes para el principio activo de coagil VII en comparación con el principio activo del medicamento innovador no tiene implicaciones para la seguridad de los pacientes que usa coagil VII?

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

1. Dadas las serias limitaciones de información científica publicada sobre seguridad y eficacia Coagil VII, que son una muestra legítima de las inquietudes presentadas en este caso, para llamar la atención sobre el perfil de calidad, seguridad y eficacia de Coagil VII y dado que la Comisión

Revisora considera que no es posible confrontar la validez del poster: ¿La Comisión Revisora garantiza y se responsabiliza sobre la solidez de la información de seguridad suministrada por el titular de Coagil VII para la aprobación de la evaluación farmacológica?

Rta: Cumpliendo la responsabilidad que le compete a la sala y después de analizar la información allegada tanto por parte por el titular de Coagil VII así como la presentada por el peticionario (Novo Nordisk Colombia S.A.S.) las conclusiones son las manifestadas en los conceptos.

2. Si bien la SEMPB en su concepto establece que el solicitante del Registro Sanitario del producto Coagil VII debe presentar el plan de gestión de riesgos (PGR) y que este deberá ser sometido a evaluación por el INVIMA, se solicita que se aclare ¿Cuáles serán los parámetros o lineamientos bajo los cuales se presentara y aprobara dicho plan de gestión del riesgo, dado que en este momento no ha sido expedida la guía que regulara la presentación y aprobación de PGR para productos Biológicos? Adicionalmente se aclare ¿cuáles serán los mecanismos que garantizaran que de otorgarse el registro sanitario para coagil VII el producto no se comercializara sin que cumpla con el requisito establecido por la SEMPB en relación al PGR?

3. ¿Cómo se hará seguimiento y sobre que marco de referencia se evaluara el impacto del PGR teniendo en cuenta las características de nuestro sistema de salud y específicamente, desde cada institución salud y de cada paciente?

4. Se solicita también, se aclare ¿Cuál será el procedimiento a seguir frente al registro de los pacientes que sean tratados con coagil VII, ya que tal como lo señala el Acta No. 27, es necesario recoger exhaustivamente los datos para analizar la efectividad y seguridad del producto?; Así mismo ¿Cuáles serán los mecanismos que permitirán hacer de conocimiento público los resultados clínicos de los pacientes tratados con Coagil VII? Y ¿Cuáles son los lineamientos a tener en cuenta sobre un registro de pacientes, para que este no sea una mera lista de usuarios?

Rta 2, 3 y 4: Los parámetros están claramente especificados y descritos en los formatos de presentación de la información de productos ante el Invima y se ciñen a la normativa nacional y tendencias internacionales.

5. Así mismo, frente a lo señalado por la SEMPB en cuanto a que se deberá realizar un seguimiento en inmunogenicidad en pacientes con un defecto

grave del gen del Factor VII, solicita se aclare la razón por la cual esto mismo no se está requiriendo para las demás indicaciones aprobadas para el producto Coagil VII, de acuerdo con lo señalado en Acta No. 09 de 2014 y se aclare ¿Cómo se implementara el seguimiento a la inmunogenicidad en la práctica diaria?

Rta: El concepto del Acta No. 27 de 2016, numeral 3.11.6., no excluye el seguimiento de inmunogenicidad en otras indicaciones.

6. En relación al perfil de inmunogenicidad de coagil VII solicita se aclare:
- Considerando que el principio activo de coagil VII cuenta con una contraparte endógena no redundante solicita se aclare ¿el solicitante evaluo en tiempo real el desarrollo de anticuerpos neutralizantes o la presencia sostenida de títulos de anticuerpos como parte del estudio clínico presentado para la evaluación farmacológica?
 - Dado que el medicamento coagil VII tiene el potencial riesgo de presentar reactividad cruzada al Factor VII endógeno se solicita a la SEMPB confirmar si la información clínica cuenta con las evaluaciones específicas sobre inmunogenicidad y la data suficiente de mínimo un (1) año que permita la adecuada comparabilidad con el medicamento de referencia.
 - ¿El medicamento coagil VII cuenta con las evaluaciones específicas de seguimiento a la seguridad y son estas apropiadas al entorno local para identificar la aparición de anticuerpos? En caso afirmativa, aclarar la descripción y validación de las mismas.
 - ¿Cómo se implementara el seguimiento a la inmunogenicidad en la práctica diaria señalado en el concepto emitido por la SEMPB?

Rta: La información presentada para el producto Coagil VII permitio evaluar de manera integral los aspectos de seguridad y eficacia, incluyendo inmunogenicidad con base en los conocimientos y tendencias actuales a nivel nacional e internacional.

7. Dadas las observaciones realizadas por la Dirección de Medicamentos mediante derecho de petición presentado a la SEMPB del 07/07/2016 mediante radicado No. 17071373 y que evidencia que la metodología aplicada para la determinación de la similitud entre principio activo de coagil VII y el medicamento innovador es cuestionable y teniendo en cuenta que la premisa es demostrar que las potenciales diferencias entre los principios activos de coagil VII y el producto innovador no tiene relevancia clínica, solicita aclarar ¿cómo se confirmó clínicamente que las diferencias existentes para el principio activo de coagil VII en comparación con el principio activo del

medicamento innovador no tiene implicaciones para la seguridad de los pacientes que usa coagil VII?

Rta: Para este producto la información allegada permitió despejar las dudas racionales sobre la similaridad estructural del producto y adicionalmente incluye los estudios clínicos e historial de uso, que a criterio de la Sala, permite concluir favorablemente sobre el balance beneficio riesgo.

3.12.5. NIDOLON® SACHET

Expediente : 20019120
Radicado : 2015151114

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda incluir en Norma farmacológica 5.2.0.0.N10 el producto Nimesulide 100mg Polvo para reconstituir a suspensión oral.

3.12.6. CIALIS® 20 mg CIALIS® 5 mg

Expediente : 19935680/20007296
Radicado : 2015090109 / 2015171791/ 2015090098 / 2015171786.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 14 de 2016, numeral 3.12.10., en el sentido de indicar que las precauciones y advertencias son las siguientes y no como en el acta mencionada.

Nuevas Advertencias y Precauciones Especiales De Uso

Antes de iniciar el tratamiento con Cialis®

Antes de considerar cualquier tratamiento farmacológico es necesario realizar una historia clínica y un examen físico para diagnosticar la disfunción eréctil y determinar las potenciales causas subyacentes.

Antes de comenzar cualquier tratamiento para la disfunción eréctil, el médico debe considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, debido a que existe un cierto grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual. Tadalafilo tiene propiedades vasodilatadoras, lo que produce una disminución ligera y transitoria de la presión sanguínea que potencia el efecto hipotensor de los nitratos

Antes de comenzar el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata con tadalafilo, los pacientes deben ser examinados para descartar la presencia de un

carcinoma de próstata y evaluados cuidadosamente en cuanto a enfermedades cardiovasculares.

La evaluación de la disfunción eréctil debe incluir la determinación de las potenciales causas subyacentes y la identificación del tratamiento apropiado tras una adecuada evaluación médica. Se desconoce si Cialis® es efectivo en pacientes sometidos a cirugía pélvica o prostatectomía radical sin preservación de fascículos neurovasculares.

Cardiovascular

Tanto durante los ensayos clínicos como después de la comercialización, se notificaron acontecimientos cardiovasculares graves, que incluyeron infarto de miocardio, muerte cardíaca súbita, angina de pecho inestable, arritmia ventricular, accidente cerebrovascular, ataques isquémicos transitorios, dolor torácico, palpitaciones y taquicardia.

La mayoría de los pacientes en los que estos acontecimientos se notificaron tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, no es posible determinar definitivamente si estos acontecimientos están relacionados directamente con estos factores de riesgo, con Cialis® con la actividad sexual o si se deben a una combinación de estos u otros factores.

En pacientes que estén en tratamiento concomitante con medicamentos antihipertensivos, tadalafil puede inducir a una disminución de la presión sanguínea. Cuando se inicia una pauta de administración diaria de tadalafil, deberá valorarse adecuadamente desde el punto de vista clínico la posibilidad de realizar un ajuste de dosis de la medicación antihipertensiva.

En pacientes que están tomando alfa (1) bloqueantes, la administración concomitante de Cialis® puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes. No se recomienda la combinación de tadalafil y doxazosina.

Visión

Se han notificado alteraciones visuales y casos de NAION en relación con la utilización de Cialis® y otros inhibidores de la PDE5. Se debe informar al paciente de que en caso de presentar una alteración visual súbita debe interrumpir el tratamiento con Cialis® y consultar con un médico inmediatamente.

Insuficiencia hepática

Debido al aumento en la exposición a tadalafil (AUC), a la limitada experiencia clínica y a la imposibilidad para influir sobre el aclaramiento renal mediante diálisis, no se recomienda el régimen de administración diaria de cialis® en pacientes con insuficiencia renal grave

Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de administrar dosis únicas de Cialis® a pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). En caso de prescribirse Cialis® en este grupo de pacientes el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente.

Pérdida Súbita de la audición

En caso de disminución o pérdida repentina de la audición, se debe aconsejar a los pacientes a dejar de tomar inhibidores de la PDE5, incluido Cialis® y buscar pronta atención médica.

Estos eventos, que pueden estar acompañados de tinnitus y mareos, se han reportado en asociación temporal con la ingesta de inhibidores de la PDE5, incluido Cialis®. No es posible.

Determinar si estos eventos están relacionados directamente con el uso de inhibidores de la PDE5 o con otros factores.

Priapismo y deformación anatómica del pene

Se debe advertir a los pacientes que si experimentan erecciones de cuatro horas de duración o más, deben acudir inmediatamente al médico. Si el priapismo no se trata inmediatamente, puede provocar daño en el tejido del pene y una pérdida permanente de la potencia.

Cialis® se debe utilizar con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pené (tales como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie) o en pacientes con enfermedades que les puedan predisponer al priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia).

Alcohol

Se debe advertir a los pacientes que tanto el alcohol, como Cialis®, un inhibidor de la PDE5, actúan como vasodilatadores leves. Cuando se toman los vasodilatadores leves en combinación, el efecto de reducción de la tensión arterial de cada compuesto individualmente puede verse aumentado. Por lo tanto, los médicos deben informar a los pacientes que el consumo considerable de alcohol (por ejemplo, 5 unidades o más) en combinación con cialis® puede aumentar el potencial para los signos y síntomas ortostáticos, incluyendo aumento de la

frecuencia cardiaca, disminución de la tensión arterial de pie, mareos y dolor de cabeza.

Uso con inhibidores del CYP3A4

Debe tenerse precaución cuando se prescriba Cialis® a pacientes que estén utilizando inhibidores potentes del CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, y eritromicina) ya que se ha observado que su administración simultánea aumenta la exposición a tadalafilo (área bajo la curva – ABC).

Cialis® y otros tratamientos para la disfunción eréctil

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de la asociación de Cialis® con otros inhibidores de la PDE5 u otros tratamientos para la disfunción eréctil. Los pacientes han de ser informados de que no deben tomar Cialis® en dichas combinaciones.

Lactosa

Cialis® contiene lactosa. 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.

Fertilidad, embarazo y lactancia

El uso de Cialis® no está indicado en mujeres.

Embarazo

Los datos relativos al uso de tadalafilo en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Cialis® durante el embarazo.

Lactancia

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que tadalafilo se excreta en la leche. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. Cialis® no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

Se observaron efectos en perros que podrían indicar un trastorno en la fertilidad. Dos ensayos clínicos posteriores sugieren que este efecto es improbable en humanos, aunque se observó una disminución de la concentración del esperma en algunos hombres.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Cialis® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante. Aunque en ensayos clínicos la frecuencia de la notificación de

mareo fue similar en los dos brazos de tratamiento, tadalafilo y placebo, los pacientes deben tener en cuenta cómo reaccionan a Cialis®, antes de conducir o utilizar máquinas.

3.12.7. DOLEX® CONTRA LOS SINTOMAS DE LA GRIPA TABLETAS

Expediente : 19906457
Radicado : 2015160231

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 02 de 2017 numeral 3.4.28., en el sentido de indicar que la dosis máxima diaria para adultos es de 6 tabletas (3000mg de Acetaminofén/ 30 mg de Fenilefrina HCl +12mg de Clorfeniramina Maleato); y no como aparece en el Acta mencionada.

3.12.8. TALTZ™ 80mg SOLUCIÓN

Expediente : 20112702
Radicado : 2016102938

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 22 de 2016 numeral 3.1.5.2., en el sentido de recomendar la inclusión en Norma farmacológica 13.1.16.0.N10 para el producto de la referencia.

3.12.9. KURAMEX UNGÜENTO

Expediente: 19960701
Radicado: 2005063618

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 35 de 2005, numeral 2.1.5.7., en el sentido de recomendar aprobar la inclusión en Norma Farmacológica 13.1.1.0.N30 para el producto de la referencia y no como aparece en el Acta mencionada

3.12.10. PROFENID GEL 2.5%

Radicado : 16100262
Fecha : 20/09/2016
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

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:

- Ratificar la condición de venta con fórmula facultativa Médica del producto Profenid Gel 2.5% (Expediente 19917701)
- Confirmar la aprobación del inserto armonizado CCDS V4 LRC 06/11/2012, Revisión de Marzo 2015.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa que el producto de la referencia cuenta con Registro Sanitario con condición de venta con fórmula médica, como se aprobó mediante Acta No. 39 de 2011, numeral 3.5.3. Adicionalmente, la Sala informa que el inserto de la referencia ya fue aprobado mediante concepto emitido en el Acta No. 38 de 2013, numeral 3.14.28.

3.13. INSERTOS

3.13.1. DAFLON 1000 mg COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA

Expediente : 20110698
Radicado : 2016077363 / 2016168442
Fecha : 24/11/2016
Interesado : Laboratorios Servier de Colombia S.A.S
Fabricante : Les Laboratoires Servier Industrie

Composición:

Fracción flavonoide purificada y micronizada 1000,000 mg
Correspondiendo a Diosmina 90 por ciento 900,000 mg
Flavonoides expresados en hesperidina 10 por ciento 100,000 mg

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto con película

Indicaciones: Tratamiento de los signos funcionales relacionados con la crisis hemorroidal.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la fracción flavonoide purificada y micronizada o a alguno de los excipientes

Precauciones:

Precauciones y Advertencias:

La administración de este producto no imposibilita el tratamiento específico de otras enfermedades anales. El tratamiento debe ser de corta duración. Si los síntomas no disminuyen rápidamente, debe practicarse un examen proctológico y el tratamiento debe ser revisado.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la comisión revisora respuesta al Auto No. 2016012488 emitido mediante Acta No. 20 de 2016, numeral 3.1.5.4, con el fin de solicitar la aprobación de la indicación solicitada e inserto allegado mediante radicado 2016077363.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 20 de 2016, numeral 3.1.5.4., en el sentido de indicar que la indicación es la siguiente y no como aparece en el Acta mencionada:

Indicaciones:

- Tratamiento de los síntomas en relación a la insuficiencia venolinfática.
- Tratamiento de los signos funcionales relacionados con la crisis hemorroidal.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto a la indicación aprobada.

Para dar cumplimiento al artículo 15 de la Resolución 2014033531 de 2014 se deja constancia en la presente acta que los asuntos relacionados con los numerales del 3.3., al 3.13., corresponden a casos relacionados con el otorgamiento, modificación, renovación, llamado revisión de oficio y o cualquier otro trámite asociado a registros sanitarios que requieren de la expedición del correspondiente acto administrativo por parte de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, lo anterior sin perjuicio de la revisión integral de la presente acta, que deberá surtir al interior de dicha Dependencia.

Siendo las 13:00 del día 02 de Febrero de 2017, se da por terminada la sesión ordinaria – presencial.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

LUCÍA DEL ROSARIO ARTEAGA DE GARCÍA
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MARIO FRANCISCO GUERRERO PABÓN
Miembro SEMPB Comisión Revisora

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL GUTIERREZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria Ejecutiva SEMPB Comisión Revisora

FRANCISCO JAVIER ESTEBAN SIERRA
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos (E)
Secretario Técnico de la Sala Especializada de Medicamentos
y Productos Biológicos de la Comisión Revisora