

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 11

SESIÓN EXTRA ORDINARIA - PRESENCIAL

22 DE ABRIL DE 2016

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1. EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS
 - 3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO
 - 3.8. RECURSO DE REPOSICIÓN
 - 3.10. DERECHOS DE PETICIÓN
 - 3.11. CONSULTAS Y OTROS
 - 3.12. ACLARACIONES Y CORRECCIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Dr. Jorge Olarte Caro
 Dr. Jesualdo Fuentes González
 Dr. Manuel José Martínez Orozco
 Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
 Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez

Dra. Lucía del Rosario Arteaga de García

Secretaria Ejecutiva de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos
Mayra Alejandra Gómez Leal

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

No aplica

3. TEMAS A TRATAR

3.1. EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS

3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO

A) PRODUCTOS BIOLÓGICOS/BIOTECNOLÓGICOS

3.1.1.1. DENGVAIXIA

Expediente : 20094756
Radicado : 2015081304 / 2015092206
Fecha : 12/01/2016
Interesado : Sanofi Psteur S.A.
Fabricante : Sanofi Pasteur S.A.

Composición:

Luego de la reconstitución, una dosis (0,5 mL) contiene:

Virus CYD del dengue, serotipo 1*4,50-6,0 log₁₀ DICC50/dosis**

Virus CYD del dengue, serotipo 2*4,50-6,0 log₁₀ DICC50/dosis**

Virus CYD del dengue, serotipo 3*4,50-6,0 log₁₀ DICC50/dosis**

Virus CYD del dengue, serotipo 4*4,50-6,0 log₁₀ DICC50/dosis**

* Elaborado en células Vero sin suero por tecnología de ADN recombinante.

** DICC50: dosis infecciosa del 50 % en cultivo celular.

Forma farmacéutica: Polvo y disolvente para suspensión inyectable

Presentaciones:

Presentación monodosis:

- [Polvo (1 dosis) en vial + 0,5 mL de disolvente en una jeringa prellenada con 2 agujas separadas]; tamaño de empaque de 1 o 10.
- [Polvo (1 dosis) en vial + 0,5 mL de disolvente en una jeringa prellenada]; tamaño de empaque de 1 o 10.

Presentaciones multidosis:

- [Polvo (5 dosis) en vial], tamaño de envase de 10 + [2,5 mL de disolvente en vial], tamaño de empaque de 10 (polvo y disolvente en embalajes separados).
- [Polvo (5 dosis) en vial + 2,5 mL de disolvente en vial]; tamaño de empaque de 5.

Indicaciones: Dengvaxia[®] está indicada para prevenir el dengue causado por los serotipos 1, 2, 3 y 4 del virus del dengue en personas de 9 a 60 años que viven en áreas endémicas.

Contraindicaciones: No debe recibir Dengvaxia[®] si usted o su hijo:

- Es alérgico (Hipersensible) a los principios activos o a cualquiera de los otros ingredientes de Dengvaxia[®] que se enumeran en la sección Composición.
- Ha desarrollado una reacción alérgica después de una administración anterior de Dengvaxia[®].

Entre las señales de una reacción alérgica se encuentran erupción con comezón, dificultad para respirar e inflamación de la cara y de la lengua.

- Tiene una enfermedad con fiebre moderada o alta o una enfermedad aguda. En este caso, su médico pospondrá la administración de Dengvaxia[®] hasta que usted o su hijo se haya recuperado.
- Tiene un sistema inmunitario debilitado, debido a defectos genéticos, infección por el VIH o terapias que afecten al sistema inmunitario (por ejemplo dosis altas de corticoesteroides o quimioterapia).
- Está embarazada.
- Está en periodo de lactancia.

Precauciones y Advertencias:

Consulte a su médico antes de que se le administre Dengvaxia[®] si usted o su hijo:

- Está tomando tratamiento con inmunosupresores (20 mg o 2 mg/kg de peso corporal de prednisona o equivalente durante dos semanas o más). Su médico pospondrá la administración de Dengvaxia[®] hasta 4 semanas después de que suspenda el tratamiento.
- Ha experimentado algún problema de salud tras la administración de cualquier vacuna.

Su médico considerará cuidadosamente los riesgos y beneficios de la vacunación.

Como todas las vacunas, es posible que Dengvaxia[®] no proteja al 100 % de las personas que han sido vacunadas. La vacunación con Dengvaxia[®] no sustituye la protección contra

las picaduras de mosquito. Debe tomar las precauciones apropiadas para prevenir las picaduras de mosquito, incluido el uso de repelentes, ropa adecuada y mosquiteros. Pueden ocurrir desmayos (generalmente en adolescentes), en ocasiones acompañados de caídas, después, o incluso antes, de cualquier inyección con una aguja. Por lo tanto, infórmele al médico si usted o su hijo se han desmayado antes de una inyección.

Niños:

Los niños menores de 9 años de edad no deben recibir la vacuna.

Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, Dengvaxia® puede provocar efectos adversos, aunque no todas las personas los presentan.

Reacciones alérgicas graves (serias):

Si se presenta alguno de los siguientes síntomas después de haber partido del lugar donde usted o su hijo recibió una inyección, debe consultar a un médico inmediatamente:

- Dificultad para respirar,
- Coloración azulada en la lengua o los labios,
- Sarpullido,
- Hinchazón de la cara o la garganta.
- Presión baja que provoca mareo o desmayo.

Cuando ocurren, estos signos o síntomas, suelen desarrollarse rápidamente después de que se administra la inyección y mientras usted o su hijo aún están en la clínica o el consultorio del médico.

Las reacciones alérgicas graves son muy raras (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 000 personas), después de recibir cualquier vacuna.

Otros efectos secundarios:

Los siguientes efectos secundarios fueron informados durante estudios clínicos en niños, adolescentes y adultos (desde los 9 años y hasta los 60 años). La mayoría de los efectos secundarios informados ocurrieron dentro de los 3 días siguientes a la inyección de Dengvaxia®.

Muy frecuentes: (puede afectar a más de 1 de cada 10 usuarios) o dolor de cabeza.

- Dolor muscular (mialgia)
- Malestar general
- Sensación de debilidad (astenia)
- Dolor en el lugar de la inyección
- Fiebre

Frecuentes: (puede afectar hasta 1 de cada 10 usuarios)

o reacciones en el lugar de la inyección: enrojecimiento (eritema), amoratamiento (hematoma), hinchazón y comezón (prurito).

Poco frecuentes: (puede afectar hasta 1 de cada 100 usuarios)

- Infecciones de las vías respiratorias superiores
- Mareos
- Dolor de garganta (dolor orofaríngeo)
- Tos
- Escurrecimiento nasal (rinorrea)
- Náusea
- Erupción cutánea (sarpullido)
- Dolor de cuello
- Endurecimiento de la piel en el lugar de la inyección (induración en el lugar de la inyección)

Efectos secundarios adicionales en adultos (de 18 hasta 60 años, inclusive):

Poco frecuentes: (puede afectar hasta 1 de cada 100 usuarios)

- Ganglios inflamados (linfadenopatía)
- Migrañas
- dolor en las articulaciones (artralgia)
- Síntomas similares a la gripe (enfermedad parecida a la gripe)

Efectos secundarios adicionales en niños y adolescentes (de 9 hasta 17 años, inclusive):

Poco frecuentes: (puede afectar hasta 1 de cada 100 usuarios)

- Erupción con comezón (urticaria)

Interacciones:

El efecto de Dengvaxia® podría no ser óptimo si se utiliza junto con medicamentos que suprimen el sistema inmunitario, como los corticoesteroides o la quimioterapia. Informe a su médico si usted o su hijo está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otra vacuna o medicamento, incluidos los medicamentos que no requieren prescripción médica.

Dosificación y Grupo Etario:

Usted o su hijo recibirán 3 inyecciones de 0,5 mL cada una a intervalos de 6 meses. La primera inyección se aplicará en la fecha elegida o programada; la segunda inyección se aplicará 6 meses después de la primera, y la tercera, 6 meses después de la segunda. Dengvaxia® se administra a adultos, adolescentes y niños de 9 a 60 años que viven en áreas endémicas.

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015013142, generado por concepto emitido mediante Acta No. 21 de 2015, numeral 3.1.1.9., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Inserto radicado bajo el número de la referencia
- Información para prescribir radicado bajo el número de la referencia
- Resumen de las características del producto radicado bajo el número de la referencia

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

3.1.1.2. ONCASPAR

Expediente : 20105447
 Radicado : 2016016122
 Fecha : 11/02/2016
 Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.
 Fabricante : Sigma-Tau PharmaSource

Composición: Cada mililitro contiene 750 ± 150 unidades internacionales de pegaspargasa

Forma farmacéutica: Solución para inyección o infusión

Indicaciones: Oncaspar® es una enzima específica de la asparagina indicada como componente de un régimen de poliquimioterapia en:

- Tratamiento de primera línea de pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA).
- Tratamiento de pacientes con leucemia linfoblástica aguda con hipersensibilidad conocida a la forma nativa de L-asparaginasa (Tratamiento de segunda línea)

Contraindicaciones:

- Antecedentes de reacciones alérgicas serias a Oncaspar®.
- Antecedentes de trombosis seria previa con terapia de L-asparaginasa.
- Antecedentes de pancreatitis previa con terapia de L-asparaginasa.
- Antecedentes de eventos hemorrágicos serios previos con terapia de L-asparaginasa.

Precauciones y Advertencias:

- Anafilaxis o reacciones alérgicas serias – Mantener a los pacientes en observación durante una hora después de la administración. Suspender el tratamiento con Oncaspar® en pacientes con reacciones alérgicas serias.
- Trombosis - Suspender el tratamiento con Oncaspar® en pacientes con eventos tromboticos serios.
- Pancreatitis – Debe evaluarse a los pacientes con dolor abdominal para descartar pancreatitis. Se debe suspender el tratamiento con Oncaspar® en pacientes con pancreatitis.
- Intolerancia a la glucosa – Se debe monitorear la glucosa sérica.
- Coagulopatía – Se debe realizar el monitoreo correspondiente.
- Toxicidad hepática - Se debe realizar el monitoreo correspondiente.

Reacciones adversas:

Anafilaxis y reacciones alérgicas serias:

Puede ocurrir anafilaxis y reacciones serias en pacientes que reciben Oncaspar®. El riesgo de reacciones alérgicas serias es mayor en pacientes con hipersensibilidad conocida a otras formas de L-asparaginasa. Como precaución se mantendrá al paciente en observación durante una hora, post-administración de Oncaspar®, teniendo disponible un equipo de resucitación y otros elementos requeridos para el tratamiento de anafilaxia (por ejemplo: epinefrina, oxígeno, esteroides intravenosos, antihistamínicos, etc.).

Se debe suspender la administración de Oncaspar® en pacientes con reacciones alérgicas serias.

Trombosis:

Pueden producirse eventos tromboticos serios, como trombosis del seno sagital, en pacientes que reciben Oncaspar®. Se debe suspender la administración de Oncaspar® en pacientes con eventos tromboticos serios.

Pancreatitis:

Puede producirse pancreatitis en pacientes que reciben Oncaspar®. Debe evaluarse a los pacientes con dolor abdominal para descartar pancreatitis.

Se debe suspender el tratamiento con Oncaspar® en pacientes con pancreatitis.

Intolerancia a la glucosa:

Puede ocurrir intolerancia a la glucosa en pacientes que reciben Oncaspar®. En algunos casos la intolerancia a la glucosa es irreversible. Se debe monitorear la glucosa sérica.

Coagulopatía:

Pueden producirse anomalías en la coagulación como aumento del tiempo de protrombina, aumento del tiempo de tromboplastina parcial e hipofibrinogenemia en pacientes que reciben Oncaspar®.

Al inicio, durante y después del tratamiento con Oncaspar® deben monitorearse los parámetros de coagulación. En el caso de coagulopatía severa o sintomática debe iniciarse tratamiento con plasma fresco congelado.

Toxicidad hepática y alteración de la función hepática:

Puede producirse toxicidad hepática y alteración de la función hepática, incluyendo elevaciones de las enzimas GOT y GPT hepáticas, de la fosfatasa alcalina, hiperbilirrubinemia (directa e indirecta) y disminución de la albúmina sérica y del fibrinógeno plasmático.

Se debe realizar el monitoreo correspondiente.

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas entre Oncaspar® y otros fármacos.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis recomendada:

La dosis recomendada de Oncaspar® es de 2.500 Unidades Internacionales/m², por vía intravenosa o intramuscular. Oncaspar® no debe administrarse con una frecuencia que exceda los 14 días.

Instrucciones de administración:

Cuando se administre Oncaspar® por vía intramuscular, el volumen inyectado no debería exceder los 2 ml. Si se suministrara más de 2 ml, la dosis deberá dividirse entre varios sitios de inyección.

Oncaspar® no contiene conservantes. Utilice sólo una dosis por vial; deseche todo el medicamento no utilizado.

Cuando se administre por vía intravenosa, Oncaspar® se debe administrar durante 1 a 2 horas en 100 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9% o en una solución de dextrosa al 5%, en la infusión que esté en curso. Después de que la solución se haya diluido para uso intravenoso, ésta debería emplearse de inmediato. Si no es posible emplearla de inmediato, la solución diluida debería almacenarse refrigerada entre 2°C y 8°C (36°F a 46°F). El almacenamiento después de la dilución, desde el momento de la preparación hasta la finalización la administración, no debería exceder las 48 horas.

Proteja las bolsas de infusión de la luz directa del sol.

Vía de Administración: Intravenosa e Intramuscular

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir allegada bajo el número de la referencia

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

Composición: Cada mililitro contiene 750 ± 150 unidades internacionales de pegaspargasa

Forma farmacéutica: Solución para inyección o infusión

Indicaciones: Oncaspar® es una enzima específica de la asparagina indicada como componente de un régimen de poliquimioterapia en:

- Tratamiento de pacientes con leucemia linfoblástica aguda con hipersensibilidad conocida a la forma nativa de L-asparaginasa (Tratamiento de segunda línea)

Contraindicaciones:

- Antecedentes de reacciones alérgicas serias a Oncaspar®.
- Antecedentes de trombosis seria previa con terapia de L-asparaginasa.
- Antecedentes de pancreatitis previa con terapia de L-asparaginasa.
- Antecedentes de eventos hemorrágicos serios previos con terapia de L-asparaginasa.

Precauciones y Advertencias:

- Anafilaxis o reacciones alérgicas serias – Mantener a los pacientes en observación durante una hora después de la administración. Suspender el tratamiento con Oncaspar® en pacientes con reacciones alérgicas serias.
- Trombosis - Suspender el tratamiento con Oncaspar® en pacientes con eventos trombóticos serios.

- **Pancreatitis** – Debe evaluarse a los pacientes con dolor abdominal para descartar pancreatitis. Se debe suspender el tratamiento con Oncaspar® en pacientes con pancreatitis.
- **Intolerancia a la glucosa** – Se debe monitorear la glucosa sérica.
- **Coagulopatía** – Se debe realizar el monitoreo correspondiente.
- **Toxicidad hepática** - Se debe realizar el monitoreo correspondiente.

Reacciones adversas:

Anafilaxis y reacciones alérgicas serias:

Puede ocurrir anafilaxis y reacciones serias en pacientes que reciben Oncaspar®. El riesgo de reacciones alérgicas serias es mayor en pacientes con hipersensibilidad conocida a otras formas de L-asparaginasa. Como precaución se mantendrá al paciente en observación durante una hora, post-administración de Oncaspar®, teniendo disponible un equipo de resucitación y otros elementos requeridos para el tratamiento de anafilaxia (por ejemplo: epinefrina, oxígeno, esteroides intravenosos, antihistamínicos, etc.).

Se debe suspender la administración de Oncaspar® en pacientes con reacciones alérgicas serias.

Trombosis:

Pueden producirse eventos tromboticos serios, como trombosis del seno sagital, en pacientes que reciben Oncaspar®. Se debe suspender la administración de Oncaspar® en pacientes con eventos tromboticos serios.

Pancreatitis:

Puede producirse pancreatitis en pacientes que reciben Oncaspar®. Debe evaluarse a los pacientes con dolor abdominal para descartar pancreatitis. Se debe suspender el tratamiento con Oncaspar® en pacientes con pancreatitis.

Intolerancia a la glucosa:

Puede ocurrir intolerancia a la glucosa en pacientes que reciben Oncaspar®. En algunos casos la intolerancia a la glucosa es irreversible. Se debe monitorear la glucosa sérica.

Coagulopatía:

Pueden producirse anomalías en la coagulación como aumento del tiempo de protrombina, aumento del tiempo de tromboplastina parcial e hipofibrinogenemia en pacientes que reciben Oncaspar®.

Al inicio, durante y después del tratamiento con Oncaspar® deben monitorearse los parámetros de coagulación. En el caso de coagulopatía severa o sintomática debe iniciarse tratamiento con plasma fresco congelado.

Toxicidad hepática y alteración de la función hepática:

Puede producirse toxicidad hepática y alteración de la función hepática, incluyendo elevaciones de las enzimas GOT y GPT hepáticas, de la fosfatasa alcalina, hiperbilirrubinemia (directa e indirecta) y disminución de la albúmina sérica y del fibrinógeno plasmático.

Se debe realizar el monitoreo correspondiente.

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas entre Oncaspar® y otros fármacos.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis recomendada:

La dosis recomendada de Oncaspar® es de 2.500 Unidades Internacionales/m², por vía intravenosa o intramuscular. Oncaspar® no debe administrarse con una frecuencia que exceda los 14 días.

Instrucciones de administración:

Cuando se administre Oncaspar® por vía intramuscular, el volumen inyectado no debería exceder los 2 ml. Si se suministrara más de 2 ml, la dosis deberá dividirse entre varios sitios de inyección.

Oncaspar® no contiene conservantes. Utilice sólo una dosis por vial; deseche todo el medicamento no utilizado.

Cuando se administre por vía intravenosa, Oncaspar® se debe administrar durante 1 a 2 horas en 100 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9% o en una solución de dextrosa al 5%, en la infusión que esté en curso. Después de que la solución se haya diluido para uso intravenoso, ésta debería emplearse de inmediato. Si no es posible emplearla de inmediato, la solución diluida debería almacenarse refrigerada entre 2°C y 8°C (36°F a 46°F). El almacenamiento después de la dilución, desde el momento de la preparación hasta la finalización la administración, no debería exceder las 48 horas.

Proteja las bolsas de infusión de la luz directa del sol.

Vía de Administración: Intravenosa e Intramuscular

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

sucesivo para monitorear cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento.

Si una paciente desarrolla toxicidad hematológica severa o dependencia de transfusión sanguínea, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar las pruebas hematológicas apropiadas. Si los parámetros sanguíneos permanecen clínicamente anormales después de 4 semanas de interrupción de la dosis de Lynparza, se recomienda biopsia de la médula ósea y/o análisis citogenético sanguíneo.

Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide aguda:

Se ha reportado Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide aguda en un número reducido de pacientes y algunos casos han sido fatales. En caso de confirmarse síndrome mielodisplásico y/o /leucemia mieloide aguda durante el tratamiento con Lynparza, se recomienda que la paciente sea tratada apropiadamente. Si se recomienda tratamiento adicional para el cáncer, se debe suspender Lynparza.

Neumonitis:

Se ha reportado neumonitis en un número reducido de pacientes que estaban recibiendo olaparib y algunos reportes han sido fatales. Si las pacientes presentan síntomas respiratorios nuevos o empeoramiento de los mismos, tales como disnea, tos y fiebre, u ocurre una anomalía radiológica, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e investigar la causa lo más pronto posible. Si se confirma neumonitis, se debe suspender el tratamiento con Lynparza y tratar apropiadamente a la paciente.

Toxicidad embriofetal:

Lynparza podría causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada.

Lynparza no se debe tomar durante el embarazo. Si la paciente queda embarazada mientras está tomando este medicamento, se le debe informar sobre el riesgo potencial para el feto. Se debe recomendar a las mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Lynparza, y durante un mes después de recibir la última dosis de Lynparza.

Lactancia materna:

Se debe recomendar a las madres que estén lactando no hacerlo durante el tratamiento con olaparib y por un mes después de recibir la última dosis de olaparib.

Interacciones con otros productos medicinales:

Se debe evitar la coadministración de olaparib con inductores o inhibidores potentes del CYP3A.

Reacciones adversas:

Resumen general de las reacciones adversas medicamentosas:

La monoterapia con olaparib se ha asociado a hallazgos de laboratorio y/o diagnósticos clínicos por lo general de severidad leve o moderada (CTCAE 1 o 2) y generalmente no requieren suspender el tratamiento.

Reacciones adversas medicamentosas durante estudios clínicos:

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos con pacientes que están recibiendo monoterapia con Lynparza®. En la Tabla 1 se presenta su frecuencia, Reacciones Adversas Medicamentosas usando la clasificación de frecuencia CIOMS III y luego se enumeran según MedDRA SOC y en el nivel de término preferido. Las frecuencias de ocurrencia de efectos indeseables se definen como: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Infrecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$); muy raros ($< 1/10,000$) incluyendo reportes aislados. Esta sección incluye solo datos derivados de estudios completados con monoterapia en los cuales se conoce la exposición del paciente.

Tabla 1 Reacciones adversas medicamentosas durante los ensayos clínicos

MedDRA SOC	Término MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y mayor
Trastornos de metabolismo y nutrición	Apetito disminuido	Muy frecuente	Infrecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuente	Infrecuente
	Disgeusia	Muy frecuente	N/A
	Mareo	Muy frecuente	Infrecuente
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Muy frecuente	Frecuente
	Vómito	Muy frecuente	Frecuente
	Diarrea	Muy frecuente	Frecuente
	Dispepsia	Muy frecuente	No reportado
	Estomatitis	Frecuente	Infrecuente
	Dolor abdominal alto	Frecuente	Infrecuente
Trastornos generales	Fatiga (incluyendo astenia)	Muy frecuente	Frecuente
Investigaciones	Anemia (disminución de la hemoglobina) ^{a, b}	Muy frecuente	Muy frecuente
	Neutropenia (disminución del recuento absoluto de neutrófilos) ^{a, b}	Muy frecuente	Frecuente
	Trombocitopenia (disminución de las plaquetas) ^{a, b}	Frecuente	Frecuente
	Linfopenia (disminución de los linfocitos) ^{a, b}	Muy frecuente	Muy frecuente
	Elevación del volumen corpuscular medio ^{a, c}	Muy frecuente	N/A
	Aumento de la creatinina ^{a, d}	Muy frecuente	Infrecuente

N/A	No aplica
a	Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos reportados.
b	Las reducciones fueron CTCAE grado 2 o mayor para la hemoglobina, recuento absoluto de neutrófilos, plaquetas y linfocitos.
c	Elevación del volumen corpuscular medio desde el nivel inicial a niveles superiores al ULN (límite superior normal). Los niveles parecieron retornar a lo normal después de suspender el tratamiento y no parecieron tener ninguna consecuencia clínica.
d	Datos de un estudio doble-ciego, placebo-controlado mostraron aumento promedio hasta de 23% desde el nivel basal remanente consistente con el transcurso del tiempo y retorno a nivel basal después de suspender el tratamiento, sin aparentes secuelas clínicas. El 90% de los pacientes tuvo valores de creatinina de CTCAE grado 0 inicialmente y el 10% tuvo CTCAE grado 1 en el nivel inicial.

Interacciones:

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Estudios clínicos de olaparib en combinación con otros agentes para el tratamiento del cáncer, incluyendo agentes lesivos para el DNA, indican una potencialización y prolongación de la toxicidad mielosupresora. La dosis recomendada de Lynparza en monoterapia no es apropiada para combinación con otros agentes para el tratamiento del cáncer.

Olaparib produjo poca/ninguna inhibición directa *in vitro* del CYPs 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 o 2E1. Se observó inhibición escasa del CYP3A4 al examinar olaparib a concentraciones hasta de 100 uM y mayor inhibición al evaluarse a 500 uM. Estos hallazgos sugieren que olaparib tiene el potencial de causar interacciones clínicamente relevantes con otros sustratos del CYP3A4 en el hígado o tracto gastrointestinal. Olaparib no fue un inhibidor dependiente del tiempo del CYPs 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 o 2E1. Mostró inhibición dependiente del tiempo del CYP3A pero hasta un grado con poca probabilidad de traducirse en efectos clínicamente significativos. Se ha demostrado la inducción del CYP1A2, 2B6 y 3A4 *in vitro* con CYP3A4 con una mayor probabilidad de ser inducido en una magnitud clínicamente relevante.

CYP3A4/5 son isoenzimas predominantemente responsables de la eliminación metabólica de olaparib. Estudios clínicos [llevados a cabo con una formulación en tableta] para evaluar el impacto de inhibidores e inductores conocidos del CYP3A han mostrado que la coadministración de un inhibidor CYP3A potente incrementó 1.42 veces la $C_{m\acute{a}x}$ de olaparib (IC 90%: 1.33-1.52) y aumentó 2.70 veces el AUC promedio (IC 90%: 2.44-2.97) y que la coadministración de un inductor CYP potente redujo un 71% la $C_{m\acute{a}x}$ (Índice de tratamiento: 0.29; IC 90%: 0.24-0.33) y un 87% el AUC (Índice de tratamiento: 0.13; IC 90%: 0.11-0.16. por consiguiente, se recomienda no coadministrar inhibidores/inductores potentes conocidos de estas isoenzimas con olaparib.

Olaparib es un sustrato para MDR1, pero no para BCRP o MRP2. Estudios *in vitro* sugieren que es un inhibidor de MDR1, es un inhibidor débil de BCRP, pero no un inhibidor de MRP2. Es posible que olaparib pueda causar interacciones medicamentosas clínicamente relevantes con sustratos de MDR1.

También se ha demostrado que olaparib es un inhibidor de OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 y MATE2K. Actualmente se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos. Olaparib tiene probabilidad de inhibir OATP1B3 u OAT1.

Se ha estudiado el efecto de los alimentos sobre olaparib. La coadministración con alimentos retardó la velocidad de absorción ($T_{m\acute{a}x}$ se retardó unas 2 horas) e incrementó la magnitud de absorción de olaparib (el AUC aumentó aproximadamente 20%).

Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento con Lynparza debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el uso de medicamentos para el tratamiento del cáncer.

Las pacientes deben tener confirmación de una mutación genética BRCA significan “(BReast CAncer gene) gen del cáncer de mama (línea germinal o tumor) antes de iniciar tratamiento con Lynparza. El estatus de mutación BRCA se debe determinar por medio de un laboratorio experimentado utilizando un método validado.

Dosificación en adultos:

La dosis recomendada de Lynparza es 400 mg (ocho cápsulas de 50 mg) tomados dos veces al día, equivalente a una dosis total diaria de 800 mg.

Lynparza se debe tomar con el estómago vacío (por lo menos una hora después de haber comido). Una vez se haya tomado Lynparza, es necesario abstenerse de comer durante 2 horas.

Se recomienda que el tratamiento se continúe hasta que la enfermedad subyacente progrese.

Omisión de dosis:

Si una paciente omite una dosis de Lynparza, debe tomar la siguiente dosis a la hora programada.

Ajustes de la dosis:

El tratamiento puede ser interrumpido para manejar eventos adversos y se puede considerar la posibilidad de reducir la dosis.

Se recomienda reducir la dosis a 200 mg dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 400 mg).

Si se requiere una reducción adicional final, entonces se podría considerar la posibilidad de reducir a 100 mg dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 200 mg).

Poblaciones especiales de pacientes:

Niños o adolescentes: Lynparza no está indicado para uso en pacientes pediátricas, dado que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Lynparza en niños y adolescentes.

Ancianas (>65 años): No se requiere ajuste al iniciar la dosis en pacientes ancianas. Los datos clínicos en pacientes de 75 años de edad o mayores son limitados.

Daño renal: No se ha estudiado el efecto del daño renal en la exposición a Lynparza. Lynparza se puede administrar en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina >50 ml/min). Lynparza no se recomienda para uso en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina <50 ml/min) o insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 ml/min) puesto que los datos en dichas pacientes son limitados y no se ha establecido la seguridad y eficacia.

Insuficiencia hepática: No se ha estudiado el efecto del daño hepático en la exposición a Lynparza. Por lo tanto, no se recomienda usar Lynparza en pacientes con insuficiencia hepática (bilirrubina sérica mayor de 1.5 veces el límite superior normal), ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia.

Vía de administración: Oral

Condición de Venta: Venta bajo fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015013163 generado por concepto emitido mediante Acta No. 21 de 2015, numeral 3.1.1.10., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica farmacológica
- Declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Inserto Fuente: Doc ID-002950222. Versión 1.0. Basado en: CPIL 9 diciembre 2014.
- Información para prescribir Clave 1-2015. Fecha de preparación de la versión: Julio/2015

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia por cuanto considera necesario contar con los resultados finales del estudio fase III (SOLO II), teniendo en cuenta que no se dispone aún de datos consolidados de supervivencia global, aunado A que hay incertidumbre sobre efectos adversos potencialmente serios, como trastornos mielodisplásicos, leucemia mieloide e inflamación pulmonar.

3.1.1.4. RUCONEST®

Expediente : 20105614

Radicado : 2016018226

Fecha : 16/02/2016
 Interesado : Cytobioteck S.A.S.
 Fabricante : Pharming Group N.V

Composición: Un vial contiene 2.100 unidades de Conestat alfa, equivalentes a 2.100 unidades por 14 mL después de la reconstitución, o una concentración de 150 unidades/mL.

Forma farmacéutica: Polvo para solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de ataques agudos de angioedema hereditario (AEH) en pacientes adolescentes y adultos.

Contraindicaciones:

Ruconest® está contraindicado en:

1. Pacientes con antecedentes de alergia a los conejos o los productos derivados de conejo.
2. Pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad inmediata a las preparaciones de inhibidor de estearasa C1 que amenazan la vida, incluyendo anafilaxis.

Precauciones y Advertencias:

1. Hipersensibilidad: Reacciones de hipersensibilidad graves pueden ocurrir. Los signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad pueden incluir ronchas, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y / o anafilaxia durante o después de la inyección de Ruconest®. Si se producen síntomas, interrumpa el tratamiento Ruconest e instaure el tratamiento apropiado. Debido a que las reacciones de hipersensibilidad pueden tener síntomas similares a los ataques de AEH, métodos de tratamiento deben ser considerados cuidadosamente.
2. Eventos tromboembólicos: Eventos tromboembólicos venosos y arteriales de la estearasa C1 del plasma en los pacientes con factores de riesgo. Los factores de riesgo pueden incluir la presencia de un dispositivo de catéter venoso / Acceso mora, historia previa de trombosis, aterosclerosis subyacente, el uso de anticonceptivos orales o ciertos andrógenos, la obesidad mórbida, y la inmovilidad. Monitorear los pacientes con factores de riesgo conocidos para eventos TE durante y después de la administración Ruconest.

El conestat alfa procede de la leche de conejas transgénicas y contiene trazas de proteínas de conejo. Antes de iniciar el tratamiento con Ruconest se realizarán análisis para detectar la presencia de anticuerpos IgE contra alérgenos de conejo en estos pacientes, empleando una prueba validada para anticuerpos IgE contra el epitelio de

conejo (caspa), por ejemplo, el sistema ImmunoCap. Sólo podrán recibir tratamiento con Ruconest los pacientes que den resultados negativos en esta prueba. La prueba de anticuerpos IgE debe repetirse una vez al año o después de 10 tratamientos, sea cual sea el primero que aplique. No se pueden descartar las reacciones de hipersensibilidad. Durante el período de administración se vigilará estrechamente a los pacientes y se les observará con atención por si presentan cualquier síntoma de hipersensibilidad. Se les informará de que los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad son habones, urticaria generalizada, tirantez en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. Si aparecen tales síntomas después de la administración, deben avisar a su médico. En caso de reacciones anafilácticas o shock anafiláctico, se administrará tratamiento médico de emergencia. Aunque se considera improbable la reactividad cruzada entre la leche de vaca y la de coneja, no se debe descartar dicha posibilidad si un paciente presenta evidencia de alergia clínica a la leche de vaca y se debe vigilar al paciente por si presenta signos y síntomas de hipersensibilidad después de administrar Ruconest. Se debe informar a los pacientes con alergia a la leche de vaca de que podrían reaccionar a Ruconest. Se puede realizar una prueba intraepidérmica para descartar la reactividad cruzada entre la leche de vaca y la de coneja. Sodio Este medicamento contiene 19,5 mg de sodio por vial, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas serias en los estudios clínicos de RUCONEST® fueron anafilaxis. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 2\%$) reportadas en todos los ensayos clínicos fueron dolor de cabeza, náusea y diarrea.

Interacciones: No se han ejecutado estudios de interacciones. En la bibliografía científica se recoge una interacción entre el activador tisular del plasminógeno (tPA) y los medicamentos que contienen C1INH. Ruconest no debe administrarse simultáneamente

Dosificación y Grupo Etario:

– Adultos hasta 84 kg de peso corporal

Una inyección intravenosa de 50 U/kg de peso corporal.

– Adultos de 84 kg de peso corporal o mayor

Una inyección intravenosa de 4.200 U (dos viales).

En la mayor parte de los casos, una sola inyección de Ruconest es suficiente para el tratamiento de una crisis aguda de angioedema.

Si la respuesta clínica es insuficiente, podrá administrarse una segunda dosis (50 U/kg de peso corporal hasta 4200 U).

No se podrán administrar más de dos dosis en un plazo de 24 horas.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declarar como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Inserto

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación de éste producto dado lo voluminoso del expediente, lo que dificultó el estudio para ésta sesión.

3.1.1.5. KEYTRUDA

Expediente : 20105869
 Radicado : 2016020722/2016067110
 Fecha : 19/02/2016 y 20/05/2016
 Interesado : Merck Sharp and Dohme Colombia S.A.S.
 Fabricante : Schering Pough (Brinny) Co

Composición: Pembrolizumab 25 mg/mL

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Melanoma:

Keytruda® (Pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico o no-resecable.

Contraindicaciones: Keytruda® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Reacciones adversas inmunomediadas:

Reacciones adversas inmunomediadas ocurrieron en pacientes que recibieron Keytruda. En estudios clínicos, la mayoría de las reacciones adversas inmunomediadas fueron

reversibles y manejadas con interrupciones de Keytruda, administración de corticosteroides y cuidado de soporte.

Para las reacciones adversas inmunomediadas sospechadas, garantice una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Basado en la severidad de la reacción adversa, suspenda provisionalmente Keytruda y administre corticosteroides. Luego de la mejoría a Grado 1 o menos, inicie la disminución gradual del corticosteroide y continúe su disminución durante al menos 1 mes. Basado en los datos limitados de estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas inmunomediadas no pudieron ser controladas con el uso de corticosteroides, se puede considerar la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reinicie la administración de Keytruda si la reacción adversa continúa en Grado 1 o menos después de la discontinuación de los corticosteroides. Si ocurre otro episodio de una reacción adversa severa, descontinúe Keytruda de forma permanente.

Neumonitis inmuno-mediada:

La neumonitis (incluyendo casos fatales) se ha reportado en pacientes recibiendo Keytruda. Monitoree a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evalúe con imágenes radiográficas y excluya otras causas. Administre corticosteroides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguido por disminución), detenga la administración de Keytruda por neumonitis moderada (Grado 2), y descontinúe de forma permanente Keytruda por neumonitis severa (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4) o recurrente moderada (Grado 2).

Colitis inmuno-mediada:

Se ha reportado colitis en pacientes recibiendo Keytruda. Monitoree a los pacientes en busca de signos y síntomas de colitis y excluya otras causas. Administre corticosteroides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida por disminución), detenga Keytruda por colitis moderada (Grado 2) o severa (Grado 3) y descontinúe de forma permanente Keytruda por colitis que amenace la vida (Grado 4).

Hepatitis inmuno-mediada:

La hepatitis se ha reportado en pacientes que recibieron. Monitoree los pacientes en busca de cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según se indique basado en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluya otras causas. Administre corticosteroides (dosis inicial de 0,5 – 1 mg/kg/día [para eventos grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos grado 3 o mayores] de prednisona o equivalente seguido por disminución) y, basado en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, detenga o descontinúe Keytruda.

Reacciones de infusión severas han sido reportadas en 6 (0,2%) de 2799 pacientes recibiendo Keytruda en Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 y Keynote-010. Para reacciones de infusión severas detenga la infusión y descontinúe permanentemente. Pacientes con reacciones de infusión leves o moderadas pueden continuar recibiendo Keytruda con monitoreo cercano; se puede considerar premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Reacciones adversas:

Experiencia de estudios clínicos

La seguridad de Keytruda se investigó en tres estudios controlados aleatorizados (Keynote-002, Keynote-006 y Keynote-010) para el tratamiento de melanoma metastásico o no resecable o cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) metastásico y en un estudio no controlado, abierto (Keynote-001) para el tratamiento de melanoma metastásico o no resecable o NSCLC metastásico. En general, 1567 pacientes con melanoma (699 tratados previamente con ipilimumab y 868 no tratados previamente con ipilimumab) y 1232 pacientes con NSCLC fueron tratados. La seguridad se describe para la población agrupada de 2799 pacientes (estudiados a través de tres dosis; 2 mg/kg cada 3 semanas y 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas). La mediana de duración del tratamiento fue 4,2 meses (rango 1 día a 30,4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante 6 meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más.

Keytruda se descontinuó debido a las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Ocurrieron eventos adversos serios relacionados con el tratamiento (SAEs por sus siglas en inglés) reportados hasta 90 días después de la última dosis en el 10% de los pacientes recibiendo Keytruda. De estos SAEs relacionados con el tratamiento, las más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones Adversas inmuno-mediadas:

Reacciones adversas inmuno-mediadas son presentadas basados en 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para pacientes con melanoma y NSCLC. La tabla 1 presenta la incidencia de reacciones adversas inmuno-mediadas por grado que ocurrieron en pacientes recibiendo Keytruda

Tabla 1: Reacciones Adversas inmuno-mediadas

Reacción Adversa	Keytruda 2 mg/kg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)

Hipotiroidismo	8,5	6,2	0,1	0	0
Hipertiroidismo	3,4	0,8	0,1	0	0
Neumonitis	3,4	1,3	0,9	0,3	0,1
Colitis	1,7	0,4	1,1	<0,1	0
Hepatitis	0,7	0,1	0,4	<0,1	0
Hipofisitis	0,6	0,2	0,3	<0,1	0
Nefritis	0,3	0,1	0,1	<0,1	0
Diabetes Mellitus tipo 1	0,2	<0,1	0,1	0,1	0

Endocrinopatías: La mediana de tiempo de inicio de hipofisitis fue 3,7 meses (rango 1 día a 11,9 meses). La mediana de duración fue de 4,7 meses (rango 8+ días a 12,7+ meses). Hipofisitis llevo a la discontinuación de Keytruda en 4 (0,1%) de los pacientes. La hipofisitis se resolvió en 7 pacientes. El tiempo medio de inicio de hipertiroidismo fue 1,4 meses (rango 1 día a 21,9 meses). La mediana de duración fue 2,1 meses (rango 3 días a 15,0+ meses). Hipertiroidismo llevo a la discontinuación de Keytruda en 2 (<0,1%) de los pacientes. Hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo de inicio de hipotiroidismo fue 3,5 meses (rango 1 día a 18,9 meses). La mediana de duración no fue alcanzada (rango 2 días a 27,7+ meses). Un paciente (<0,1%) descontinuo Keytruda debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo de inicio de neumonitis fue 3,3 meses (rango 2 días a 19,3 meses). La mediana de duración fue 1,5 meses (rango 1 día a 17,2+ meses). Neumonitis llevo a la discontinuación de Keytruda en 36 pacientes (1,3%). Neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo de inicio de colitis fue 3,5 meses (rango 10 días a 16,2 meses). La mediana de duración fue 1,3 meses (rango 1 día a 8,7+ meses). Colitis llevo a la discontinuación de Keytruda en 15 pacientes (0,5%). Colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo de inicio de hepatitis fue 1,3 meses (rango 8 días a 21,4 meses). La mediana de duración fue 1,8 meses (rango 8 días a 20,9+ meses). Hepatitis llevo a la discontinuación de Keytruda en 6 pacientes (0,2%). Hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana de tiempo de inicio de nefritis fue 5,1 meses (rango 12 días a 12,8 meses). La mediana de duración fue 3,3 meses (rango 12 días a 8,9+ meses). Nefritis llevo a la discontinuación de Keytruda en 3 pacientes (0,1%). Nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos:

La tabla 2 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos 10% de los pacientes con melanoma tratados con Keytruda en Keynote-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos 15% de los pacientes) fueron artralgia y tos.

Tabla 2: Eventos Adversos ocurridos en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con Keytruda y a una mayor incidencia que en el brazo de Ipilimumab (diferencia entre brazos de $\geq 5\%$ [todos los grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (Keynote-006)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas n=256	
	Todos los grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los grados (%)	Grado 3* (%)
Desordenes Musculoesqueleticos Y del tejido conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Desordenes Respiratorios, torácicos y mediastinales				
Tos	17	0	7	0
Desordenes de la piel y tejidos subcutáneos				
Vitiligo	11	0	2	0

*De estos $\geq 10\%$ de los eventos adversos, ninguno fue reportado como Grado 4.

La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos 10% de los pacientes con melanoma tratados con Keytruda a la dosis recomendada en Keynote-002. El evento adverso más común (reportado en al menos 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 3: Eventos Adversos que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes con melanoma tratados con Keytruda y una mayor incidencia que en el brazo de quimioterapia (diferencia entre brazos $\geq 5\%$ [Todos los grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3-4]) (Keynote-002)

	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
Evento Adversos	Todos los grados (%)	Grado 3 – 4* (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 – 4* (%)
Desordenes Gastrointestinales				
Dolor abdominal	13	2	8	1
Desordenes de la piel y tejidos subcutáneos				
Prurito	25	0	8	0
Rash	13	0	8	0
Desordenes del metabolismo y nutrición				
Hiponatremia	11	3	5	1
Desordenes <u>m</u>usculo<u>e</u>squeléticos y del tejido <u>c</u>onectivo				
Artralgia	15	1	10	1

*De estos $\geq 10\%$ de los eventos adversos, ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes recibiendo Keytruda a 2 mg/kg. Hiponatremia fue reportada como Grado 4 en un paciente recibiendo Quimioterapia.

En general el perfil de seguridad fue similar a través de todas las dosis y entre pacientes tratados previamente con ipilimumab y pacientes no tratados previamente con ipilimumab.

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con NSCLC tratados con Keytruda en Keynote-010. El efecto adverso más frecuente (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos.

Tabla 4: Eventos adversos que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes con NSCLC tratados con Keytruda y con una incidencia mayor que en el brazo de docetaxel (Diferencia entre brazos de $\geq 5\%$ [todos los grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (Keynote- 010)

Evento Adverso	KEYTRUDA 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas n=309	
	Todos los grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los grados (%)	Grado 3* (%)
Desordenes Respiratorios, Torácicos y Mediastinales				
Tos	19	1	14	0
Desordenes de Piel y Tejidos Subcutáneos				
Rash	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

* De estos ≥10% de los eventos adversos, ninguno fue reportado como Grado 4.

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacocinéticas de medicamentos con Keytruda. Debido a que pembrolizumab se elimina de la circulación a través de catabolismo, no se esperan interacciones farmacológicas metabólicas.

El uso de corticosteroides sistémicos o inmunosupresores antes de iniciar Keytruda se debería evitar debido a su potencial interferencia con la actividad farmacodinámica y eficacia de Keytruda. Sin embargo, los corticosteroides sistémicos u otros inmunosupresores se pueden utilizar después del inicio de Keytruda para tratar las reacciones adversas inmunomediadas.

Dosificación y Grupo Etario:

General:

La dosis recomendada de Keytruda es de 2 mg/kg administrada por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes se deberían tratar con Keytruda hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses seguido por la reducción del tumor). Los pacientes estables clínicamente con evidencia inicial de progresión de la enfermedad deberían permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Modificaciones de la dosis:

Detener la administración de Keytruda en reacciones adversas inmuno-mediadas, incluyendo:

- Neumonitis - moderada (Grado 2; Instituto Nacional de Cancerología de EE.UU.- Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (NCI-CTCAE v.4))
- Colitis - moderada o severa (Grado 2 o 3)

- Nefritis – moderada (Grado 2)
- Endocrinopatías – severas o que amenacen la vida
- Hepatitis asociada con:
 - Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (ULN por sus siglas en inglés) o bilirrubina total >1,5 a 3 veces el ULN.

Reanudar la administración de Keytruda en pacientes cuyas reacciones adversas se recuperaron a Grado 0-1.

Descontinuar Keytruda de forma permanente:

Si la dosis de corticosteroides no se puede reducir a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas.

- Si una toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grado 0-1 dentro de las 12 semanas después de la última dosis de Keytruda.
- Si ocurre otro episodio de alguna toxicidad severa
- Debido a reacciones adversas, incluyendo:
 - Toxicidad que amenaza la vida (Grado 4) excepto por endocrinopatías que mejoran a Grado 2 o menor y están controladas con hormonas de reemplazo.
 - Neumonitis potencialmente inmunomediada - severa o que amenaza la vida (Grado 3 o 4) o moderada o recurrente (Grado 2)
 - Nefritis inmunomediada – severa o que amenaza la vida (Grado 3 o 4)
 - Hepatitis potencialmente inmunomediada asociada con:
 - AST o ALT >5 veces el ULN o bilirrubina total >3 veces el ULN
 - Para pacientes con metástasis hepática que comienzan tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT aumenta $\geq 50\%$ con relación al valor basal y dura ≥ 1 semana
 - Reacciones relacionadas con la infusión - severas o que amenacen la vida (Grado 3 o 4)

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Permitir que el vial de Keytruda alcance la temperatura ambiente.
- Previo a la dilución, el vial del líquido puede estar fuera de refrigeración (temperaturas de/o por debajo de 25°C) hasta por 24 horas.
- Los productos farmacéuticos parenterales se deberán inspeccionar visualmente para material particulado y alteraciones en el color antes de la administración. Keytruda es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Deseche el vial si partículas visibles son observadas
- Retirar el volumen requerido hasta 4mL (100mg) de Keytruda y transferir en una bolsa intravenosa que contenga Cloruro de Sodio al 0,9% o Glucosa al 5%

(Dextrosa) para preparar la solución diluida con una concentración final que varía de 1 a 10mg/mL. Mezcle la solución diluida por inversión suave.

- No congele la solución de infusión.
- El producto no contiene preservantes. El producto diluido debería ser usado inmediatamente. Si no se usa inmediatamente las soluciones diluidas de Keytruda pueden ser almacenadas a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de Keytruda también pueden ser almacenadas bajo refrigeración de 2°C a 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de Keytruda hasta la terminación de la infusión no debe exceder 24 horas. Si se refrigera permita que el vial y/o la bolsa IV alcance la temperatura ambiente antes de su uso.
- Administre la solución de infusión vía intravenosa durante 30 minutos usando un filtro estéril en línea o de adición de 0,2 a 5 µm, no pirogénico con baja adhesión a proteínas.
- No coadministrar otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Descarte cualquier porción no usada dejada en el vial.

Pacientes pediátricos:

La seguridad y eficacia de Keytruda en niños menores de 18 años de edad aún no se han establecido.

Pacientes geriátricos:

No se reportaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre los pacientes de edad avanzada (65 años y mayores) y pacientes más jóvenes (menores de 65 años). El ajuste de dosis no es necesario en esta población.

Deterioro renal:

El ajuste de la dosis no es necesario para pacientes con deterioro renal leve a moderado. Keytruda no ha sido estudiado en pacientes con deterioro renal severo.

Deterioro hepático:

El ajuste de la dosis no es necesario para pacientes con deterioro hepático leve. Keytruda no ha sido estudiado en pacientes con deterioro hepático moderado o severo.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 01 2016
- Información para prescribir versión 01 2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto para ser revisado junto con el alcance radicado bajo número 2016067110 del 20/05/2016.

3.1.1.6. KALBITOR®

Expediente : 20103397
 Radicado : 2015166374
 Fecha : 11/12/2015
 Interesado : Pint Pharma Gesellschaft m.b.H
 Fabricante : Dyax Corp.

Composición: Cada mL de solución inyectable contiene 10 mg de Ecallantide

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Presentaciones: Caja con tres viales, cada vial contiene 10mg/ml de ingrediente activo.
 Dosis recomendada 30 mg/ml. Sistema Multidosis

Indicaciones: Kalbitor® (ecallantide) está indicado para el tratamiento de ataques agudos de angioedema hereditario (HAE) en pacientes mayores de 12 años de edad.

Contraindicaciones: No administre Kalbitor a un paciente con hipersensibilidad clínica conocida a Kalbitor

Precauciones y Advertencias: Se han producido reacciones de hipersensibilidad posiblemente graves, incluida la anafilaxia, en pacientes tratados con Kalbitor. En estudios clínicos, de los 255 pacientes con HAE tratados con Kalbitor intravenoso o subcutáneo, 10 pacientes (4 %) experimentaron anafilaxia. En el subgrupo de 187

pacientes tratados con Kalbitor subcutáneo, 5 pacientes (3 %) experimentaron anafilaxia. Los síntomas asociados con estas reacciones han incluido malestar torácico, rubor, edema faríngeo, prurito, rinorrea, estornudos, congestión nasal, irritación de garganta, urticaria, sibilancia e hipotensión. Estas reacciones se produjeron en el término de la primera hora después de la dosis. Otras reacciones adversas que indican reacciones de hipersensibilidad incluyeron las siguientes: prurito (5 %), erupción cutánea (3 %) y urticaria (2 %). Se debe observar a los pacientes durante un período apropiado después de la administración de Kalbitor, teniendo en cuenta el tiempo transcurrido hasta el inicio de la anafilaxia que se ha observado en ensayos clínicos. Dada la similitud entre los síntomas de hipersensibilidad y de HAE agudo, los pacientes deben supervisarse de cerca en caso de una reacción de hipersensibilidad.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis recomendada de Kalbitor es de 30 mg (3 ml), administrados de forma subcutánea en tres inyecciones de 10 mg (1 ml). Si el ataque persiste, puede administrarse una dosis adicional de 30 mg en el término de 24 horas. Kalbitor® (ecallantide) está indicado para el tratamiento de ataques agudos de angioedema hereditario (HAE) en pacientes mayores de 12 años de edad

Vía de Administración: Subcutánea

Interacciones: No se realizaron estudios formales de interacciones farmacológicas. No se realizaron estudios del metabolismo in vitro.

Efectos Adversos: En general, las reacciones adversas más frecuentes en 255 pacientes con HAE fueron dolor de cabeza (16 %), náuseas (13 %), fatiga (12 %), diarrea (11 %), infecciones de las vías respiratorias superiores (8 %), reacciones en el lugar de la inyección (7 %), rinofaringitis (6 %), vómitos (6 %), prurito (5 %), dolor en la parte superior del abdomen (5 %) y pirexia (5 %). Se informó anafilaxia en el 4 % de los pacientes con HAE. Las reacciones en el lugar de la inyección se caracterizaron por prurito local, eritema, dolor, irritación, urticaria y/o hematoma.

Condición de Venta: Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Nueva entidad química y protección de datos según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002 para la declaración de nueva entidad química
- Inclusión normas farmacológicas
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 2015166374

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

Composición: Cada mL de solución inyectable contiene 10 mg de Ecallantide

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Presentaciones: Caja con tres viales, cada vial contiene 10mg/ml de ingrediente activo. Dosis recomendada 30 mg/ml. Sistema Multidosis

Indicaciones: Kalbitor® (ecallantide) está indicado para el tratamiento de ataques agudos de angioedema hereditario (HAE) en pacientes mayores de 12 años de edad.

Contraindicaciones: No administre Kalbitor a un paciente con hipersensibilidad clínica conocida a Kalbitor

Precauciones y Advertencias: Se han producido reacciones de hipersensibilidad posiblemente graves, incluida la anafilaxia, en pacientes tratados con Kalbitor. En estudios clínicos, de los 255 pacientes con HAE tratados con Kalbitor intravenoso o subcutáneo, 10 pacientes (4 %) experimentaron anafilaxia. En el subgrupo de 187 pacientes tratados con Kalbitor subcutáneo, 5 pacientes (3 %) experimentaron anafilaxia. Los síntomas asociados con estas reacciones han incluido malestar torácico, rubor, edema faríngeo, prurito, rinorrea, estornudos, congestión nasal, irritación de garganta, urticaria, sibilancia e hipotensión. Estas reacciones se produjeron en el término de la primera hora después de la dosis. Otras reacciones adversas que indican reacciones de hipersensibilidad incluyeron las siguientes: prurito (5 %), erupción cutánea (3 %) y urticaria (2 %). Se debe observar a los pacientes durante un período apropiado después de la administración de Kalbitor, teniendo en cuenta el tiempo transcurrido hasta el inicio de la anafilaxia que se ha observado en ensayos clínicos. Dada la similitud entre los síntomas de hipersensibilidad y de HAE agudo, los pacientes deben supervisarse de cerca en caso de una reacción de hipersensibilidad.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis recomendada de Kalbitor es de 30 mg (3 ml), administrados de forma subcutánea en tres inyecciones de 10 mg (1 ml). Si el ataque persiste, puede administrarse una dosis adicional de 30 mg en el término de 24 horas. Kalbitor® (ecallantide) está indicado para el tratamiento de ataques agudos de angioedema hereditario (HAE) en pacientes mayores de 12 años de edad

Vía de Administración: Subcutánea

Interacciones: No se realizaron estudios formales de interacciones farmacológicas. No se realizaron estudios del metabolismo in vitro.

Efectos Adversos: En general, las reacciones adversas más frecuentes en 255 pacientes con HAE fueron dolor de cabeza (16 %), náuseas (13 %), fatiga (12 %), diarrea (11 %), infecciones de las vías respiratorias superiores (8 %), reacciones en el lugar de la inyección (7 %), rinofaringitis (6 %), vómitos (6 %), prurito (5 %), dolor en la parte superior del abdomen (5 %) y pirexia (5 %). Se informó anafilaxia en el 4 % de los pacientes con HAE. Las reacciones en el lugar de la inyección se caracterizaron por prurito local, eritema, dolor, irritación, urticaria y/o hematoma.

Condición de Venta: Uso Institucional

Norma Farmacológica: 7.9.0.0.N100

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información para prescribir allegado mediante radicado 2015166374, para el producto de la referencia.

Asimismo, la Sala recomienda declarar el principio activo Ecallantide como nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002.

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

B) PRODUCTOS DE SINTESIS

3.1.1.7. ONIVYDE (IRINOTECAN LIPOSOME INJECTION) 5mg/mL

Expediente : 20105680
 Radicado : 2016019097
 Fecha : 17/02/2016
 Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.
 Fabricante : Merrimack Pharmaceuticals, Inc.

Composición: Cada mL de solución inyectable contiene Irinotecan clorhidrato trihidrato 5 mg (liposomal)

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Onivyde™ está indicado, en combinación con fluorouracilo y leucovorina, para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma metastásico del páncreas tras la progresión de la enfermedad después del tratamiento con gemcitabina.

Limitación de uso: Onivyde no está indicado como agente único para el tratamiento de pacientes con Adenocarcinoma del páncreas metastásico

Contraindicaciones: Onivyde está contraindicado en pacientes que han sufrido reacciones de hipersensibilidad severa a Onivyde o al clorhidrato de irinotecán.

Precauciones y Advertencias:

Neutropenia severa:

Onivyde puede causar neutropenia severa o potencialmente fatal y sepsis neutropénica fatal. En el Estudio 1, la incidencia de sepsis neutrogénica fatal fue del 0,8% entre los pacientes que recibían Onivyde: se produjo en uno de 117 pacientes en el brazo de Onivyde más fluorouracilo/leucovorina (Onivyde/5-FU/LV) y en uno de 147 pacientes que recibían Onivyde como agente único. Se produjo neutropenia severa o potencialmente fatal en el 20% de los pacientes que recibían Onivyde/5-FU/LV comparados con el 2% de los pacientes que recibían fluorouracilo/leucovorina solos (5-FU/LV). Se produjo fiebre neutropénica/sepsis neutrogénica grado 3 ó 4 en el 3% de los pacientes que recibían Onivyde/5-FU/LV; y no se produjo en pacientes que recibían 5-FU/LV.

En pacientes que recibían Onivyde/5-FU/LV, la incidencia de neutropenia grado 3 ó 4 fue mayor en los pacientes asiáticos [18 de 33 (55%)] comparados con los pacientes blancos [13 de 73 (18%)].

Se documentó fiebre neutropénica/sepsis neutrogénica en el 6% de los pacientes asiáticos comparados con el 1% de los pacientes blancos.

Supervise el conteo total de células sanguíneas los días 1 y 8 de cada ciclo, y más frecuentemente si está clínicamente indicado. Suspenda la administración de Onivyde si el conteo absoluto de neutrófilos (CAN) es inferior a $1500/\text{mm}^3$ o si se produce fiebre neutropénica. Reanude la administración de Onivyde cuando el CAN sea de $1500/\text{mm}^3$ o superior. Después de la recuperación, reduzca la dosis de Onivyde con neutropenia o fiebre neutropénica grado 3-4 en los ciclos posteriores.

Diarrea severa:

Onivyde puede causar diarrea severa y potencialmente fatal. No administre Onivyde a pacientes con obstrucción intestinal.

informadas del riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben ser informadas de la necesidad de emplear un anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Onivyde y durante un mes después de la dosis final.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas al medicamento:

- Neutropenia severa
- Diarrea severa
- Reacciones de hipersensibilidad severa

Interacciones:

Inductores potentes de CYP3A4: Evitar en lo posible el uso de inductores potentes de CYP3A4. Sustituir las terapias inductoras no enzimáticas como mínimo 2 semanas antes del inicio de Onivyde.

Inhibidores potentes de CYP3A4: Evitar en lo posible el uso de inhibidores potentes de CYP3A4 o UGT1A1; discontinuar los inhibidores potentes de CYP3A4 como mínimo 1 semana antes de iniciar el tratamiento.

Dosificación y Grupo Etario:

Administrar Onivyde antes de la leucovorina y del fluorouracilo.

La dosis recomendada de Onivyde es de 70 mg/m^2 administrados mediante infusión intravenosa durante 90 minutos cada 2 semanas.

La dosis inicial recomendada de Onivyde en pacientes homocigóticos para el alelo

UGT1A1*28 es de 50 mg/m^2 mediante infusión intravenosa durante 90 minutos. Si se toleran, aumentar la dosis de Onivyde a 70 mg/m^2 en ciclos posteriores.

No hay dosis recomendada de Onivyde para pacientes con bilirrubina sérica por encima del límite superior al normal.

Administrar un corticosteroide y un antiemético 30 minutos antes de la infusión de Onivyde.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar un estudio comparativo con irinotecan convencional tanto desde el punto de vista de eficacia como de seguridad, con el fin de establecer la verdadera utilidad y seguridad, dado que en los estudios clínicos presentados los efectos adversos grado 3, a nivel sanguíneo y del sistema linfático, son del 26.5 % para el brazo con el producto en estudio versus el 7.5 % del grupo comparador.

**3.1.1.8. IBRANCE® 75 mg CÁPSULAS
IBRANCE® 100 mg CÁPSULAS
IBRANCE® 125 mg CÁPSULAS**

Expediente : 20097071
Radicado : 2015105762
Fecha : 03/02/2016
Interesado : Pfizer S.A.S. y Pfizer PFE Colombia S.A.S.
Fabricante : Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Composición:

Cada cápsula contiene 75 mg de palbociclib
Cada cápsula contiene 100 mg de palbociclib
Cada cápsula contiene 125 mg de palbociclib

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Ibrance® está indicado en combinación con fulvestrant para el tratamiento de cáncer de seno metastásico o avanzado con receptor de hormona (HR) positivo, de receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo en mujeres quienes ya han recibido tratamiento previo.

Contraindicaciones: Ninguna conocida

Precauciones y Advertencias:

Neutropenia es el evento adverso más frecuente con esta molécula. Si se administra este fármaco durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, debe ser alertada del daño potencial para el feto.

Las pacientes que reciben palbociclib no deben amamantar.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas más comunes son: Neutropenia, leucopenia, infecciones, fatiga, náuseas, anemia, estomatitis, trombocitopenia, diarrea, alopecia, vómitos, disminución del apetito y erupción.

Interacciones:

Palbociclib se metaboliza principalmente por CYP3A y sulfotransferasa (SULT) enzima SULT2A1.

Agentes que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Palbociclib:

Efecto de los inhibidores de CYP3A

El uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A entre ellos, pero no limitados a: amprenavir, atazanavir, boceprevir, claritromicina, conivaptan, delavirdina, diltiazem, eritromicina, fosamprenavir, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, mibefradil, miconazol, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, verapamil, voriconazol, y toronja o jugo de toronja, debe ser evitado.

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de Palbociclib:

Efecto de los inductores de CYP3A

La administración concomitante de inductores potentes de CYP3A que incluyen, pero no se

limitan a: carbamazepina, felbamato, nevirapina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifabutina, rifampicina, rifapentina y hierba de San Juan, debe ser evitada.

Ibrance® debería administrarse con alimentos.

No se encontraron interacciones medicamentosas entre Palbociclib y Letrozol cuando se coadministraban los 2 medicamentos.

Se encontró que las exposiciones de Palbociclib eran comparables cuando se coadministraba una sola dosis

de palbociclib con varias dosis de tamoxifeno y cuando se administraba exclusivamente Palbociclib.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de Ibrance® es de una cápsula de 125 mg, administrada por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento (Cronograma 3/1) para completar un ciclo de 28 días.

Cuando se administra de manera simultánea con el palbociclib, la dosis recomendada de letrozol es de 2,5 mg una vez al día, administrado por vía oral continuamente durante el ciclo de 28 días. Consulte la información de prescripción completa del letrozol.

Cuando se administra de manera simultánea con el palbociclib, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrados por vía intramuscular los Días 1, 15, 29 y, a continuación, una vez por mes. Consulte la información de prescripción completa del fulvestrant.

Ibrance® debe ser ingerido con alimentos. Es necesario instar a los pacientes a tomar su dosis aproximadamente a la misma hora todos los días.

Continúe el tratamiento mientras el paciente obtenga como resultado un beneficio clínico a partir de la terapia. Si el paciente vomita u omite una dosis, no se debe administrar una dosis adicional ese día. La siguiente dosis prescrita se debe administrar a la hora habitual.

Las cápsulas de Ibrance® deben ingerirse completas (no se deben masticar, aplastar ni abrir antes de su ingestión). No se debe ingerir ninguna cápsula si estuviera rota, rajada o si tuviera signos de no estar intacta.

Antes del inicio del tratamiento combinado de palbociclib más fulvestrant y durante este, las mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas deben ser tratadas con agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), según las prácticas clínicas locales.

Modificaciones de la dosis:

Se recomienda la modificación de la dosis de Ibrance® en función de la seguridad individual y la tolerabilidad.

El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción o demora temporal de la dosis y/o reducciones de dosis o la interrupción permanente, según los cronogramas de reducción de dosis de las Tablas 1, 2 y 3

Table 1. TRADENAME Recommended Dose Modifications for Adverse Events⁷

Dose Level	Dose
Recommended dose	125 mg/day
First dose reduction	100 mg/day
Second dose reduction	75 mg/day*

*If further dose reduction below 75 mg/day is required, discontinue the treatment.

Table 2. TRADENAME Dose Modification and Management^a – Hematologic Toxicities

CTCAE Grade	Dose Modifications
Grade 1 or 2	No dose adjustment is required.
Grade 3 ^b	No dose adjustment is required. Consider repeating complete blood count monitoring 1 week later. Withhold initiation of next cycle until recovery to Grade ≤ 2 .
Grade 3 ANC (<1000 to 500/mm ³) + Fever $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ and/or infection	Withhold TRADENAME and initiation of next cycle until recovery to Grade ≤ 2 ($\geq 1000/\text{mm}^3$). Resume at next lower dose.
Grade 4 ^b	Withhold TRADENAME and initiation of next cycle until recovery to Grade ≤ 2 . Resume at next lower dose.

Grading according to CTCAE 4.0.

ANC=absolute neutrophil count; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events.

- a. Monitor complete blood count prior to the start of TRADENAME therapy and at the beginning of each cycle, as well as on Day 14 of the first 2 cycles, and as clinically indicated.
b. Except lymphopenia (unless associated with clinical events, eg, opportunistic infections).

Table 3. TRADENAME Dose Modification and Management – Non-Hematologic Toxicities

CTCAE Grade	Dose Modifications
Grade 1 or 2	No dose adjustment is required.
Grade ≥ 3 non-hematologic toxicity (if persisting despite medical treatment)	Withhold until symptoms resolve to: <ul style="list-style-type: none"> Grade ≤ 1; Grade ≤ 2 (if not considered a safety risk for the patient) Resume at the next lower dose.

Grading according to CTCAE 4.0.

CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events.

No se requieren modificaciones de dosis en función de la edad, el sexo o el peso corporal del paciente.

Poblaciones Especiales:

Población de ancianos: No se requieren ajustes de dosis en pacientes de ≥ 65 años.

Población Pediátrica: No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Ibrance[®] en niños o adolescentes de ≤ 18 años.

Deterioro hepático: No se requieren ajustes de dosis para pacientes con deterioro hepático leve (bilirrubina total $\leq 1 \times$ límite superior normal [LSN] y aspartato aminotransferasa [AST] $> 1 \times$ LSN o bilirrubina total de $> 1,0-1,5 \times$ LSN y cualquier AST). No se han realizado estudios de Ibrance[®] en pacientes con deterioro hepático severo ni moderado (bilirrubina total $> 1,5 \times$ LSN y cualquier AST).

Deterioro renal: No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con deterioro renal leve a moderado (eliminación de creatinina [CrCl] ≥ 30 mL/min). No se han realizado estudios en Ibrance[®] en pacientes con deterioro renal severo (CrCl < 30 mL/min) ni que requieran Hemodiálisis.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 10 N.º 64/28
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015012924 generado por concepto emitido mediante Acta No. 21 de 2015, numeral 3.1.1.3., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Aprobación de estudios farmacocinéticos
- Información para prescribir basada en CDS versión 4.0 de 7 de Agosto de 2015
- Aprobación de Inserto basado en CDS versión 4.0 de 7 de Agosto de 2015

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia teniendo en cuenta que es necesario conocer los resultados del análisis final del estudio fase III (PALOMA III), programados para el primer semestre de 2016, dado que los datos de supervivencia global no son concluyentes debido a la inamdures de los datos, tal y como lo menciona el interesado en la respuesta al requerimiento.

3.1.1.9. OFEV® 100 mg CÁPSULAS BLANDAS OFEV® 150 mg CÁPSULAS BLANDAS

Expediente : 20103084
 Radicado : 2015163954
 Fecha : 09/12/2015
 Interesado : Boehringer Ingelheim International GmbH
 Fabricante : Catalent Germany Eberbach GmbH

Composición: Cada cápsula contiene 100 mg de nintedanib (base libre) correspondiente a 120,4 mg de nintedanib esilato.

Cada cápsula contiene 150 mg de nintedanib (base libre) correspondiente a 180,6 mg de nintedanib esilato.

Forma farmacéutica: Cápsulas de Gelatina Blanda

Presentaciones: Caja por 60 Capsulas

Indicaciones: Ofev[®] está indicado para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y para reducir la velocidad de progresión de la enfermedad.

Contraindicaciones: Ofev[®] está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a nintedanib, al maní o a la soja, o a cualquiera de sus excipientes.

Ofev[®] está contraindicado durante el embarazo.

Precauciones y Advertencias:

Trastornos gastrointestinales

Diarrea

En los estudios INPULSIS, la diarrea fue el evento gastrointestinal más frecuente, y fue informado en el 62,4 % versus el 18,4 % de los pacientes tratados con Ofev[®] y placebo, respectivamente. En la mayoría de los pacientes, el evento fue de intensidad leve a moderada y se produjo dentro de los primeros 3 meses de tratamiento. La diarrea condujo a la discontinuación del nintedanib en el 4,4 % de los pacientes.

La diarrea debe tratarse ante la aparición de los primeros síntomas con una hidratación adecuada y con productos medicinales antidiarreicos, p. ej. Loperamida, y puede requerir la interrupción del tratamiento. El tratamiento con Ofev[®] podrá reanudarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o en la dosis completa (150 mg dos veces al día). En el caso de que persista un cuadro de diarrea severa a pesar del tratamiento sintomático, deberá discontinuarse el tratamiento con Ofev[®].

Náuseas y vómitos

Las náuseas y los vómitos fueron eventos adversos informados con frecuencia. En la mayoría de los pacientes con náuseas y vómitos, el evento fue de intensidad leve a moderada. Las náuseas condujeron a la discontinuación de nintedanib en el 2,0 % de los pacientes. Los vómitos condujeron a la discontinuación de este fármaco en el 0,8 % de los pacientes.

Si los síntomas persisten a pesar de haberse instaurado un tratamiento de soporte adecuado (lo que incluye terapia antiemética), puede ser necesario implementar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. El tratamiento podrá reanudarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o en la dosis completa (150 mg dos veces al día). Ante la presencia de síntomas severos que persistan, deberá discontinuarse el tratamiento con Ofev[®].

Función hepática

La seguridad y la eficacia de Ofev[®] no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o severa (Child Pugh C). Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con Ofev[®] en dichos pacientes.

La administración de nintedanib estuvo asociada con elevaciones de las enzimas hepáticas (ALT, AST, ALKP, GGT), con un riesgo potencialmente mayor para las mujeres. Las elevaciones de las transaminasas fueron reversibles y no estuvieron asociadas con signos o síntomas clínicos de daño hepático. La administración de nintedanib también estuvo asociada con elevaciones de la bilirrubina. Deben determinarse los niveles de bilirrubina y transaminasas hepáticas antes de iniciarse el tratamiento con Ofev[®], y luego a intervalos periódicos (p. ej., en cada visita del paciente) o según esté clínicamente indicado.

En el caso de detectarse elevaciones de las transaminasas (AST o ALT) > 5 veces el límite superior del rango normal (ULN), se recomienda la interrupción del tratamiento con Ofev[®], y el monitoreo estrecho del paciente. Si alguna de estas elevaciones en los parámetros de función hepática estuviera asociada con signos o síntomas clínicos de daño hepático, p. ej., ictericia, deberá interrumpirse en forma definitiva el tratamiento con Ofev[®]. Deben investigarse las posibles causas alternativas de las elevaciones de las enzimas hepáticas. Una vez que las transaminasas hayan retornado a los valores basales, el tratamiento con Ofev[®] podrá reiniciarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día), que luego podrá incrementarse hasta llegar a la dosis completa (150 mg dos veces al día).

Hemorragia

La inhibición del VEGFR podría estar asociada con un mayor riesgo de sangrado. En los estudios INPULSIS con Ofev[®], no se observó ningún riesgo relevante de sangrado.

Los pacientes que tenían un riesgo conocido de sangrado, lo que incluye a los pacientes con una predisposición hereditaria al sangrado o los pacientes que estaban recibiendo una dosis completa de tratamiento anticoagulante, no fueron incluidos en los estudios INPULSIS. Por lo tanto, el tratamiento con Ofev[®] en estos pacientes podrá implementarse únicamente en el caso de que el beneficio previsto supere el potencial riesgo implicado.

Eventos tromboembólicos arteriales

Los pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular fueron excluidos de los estudios INPULSIS. Los eventos tromboembólicos arteriales fueron eventos infrecuentes: se informaron en el 0,7 % de los

pacientes en el grupo de placebo y en el 2,5 % de los pacientes en el grupo de tratamiento con nintedanib.

Mientras que los eventos adversos que reflejan una cardiopatía isquémica estuvieron equilibrados entre el grupo de nintedanib y el grupo de placebo, hubo un mayor porcentaje de pacientes que tuvieron infartos de miocardio en el grupo de nintedanib (1,6 %) en comparación con el grupo de placebo (0,5 %). Debe tenerse precaución al tratar pacientes con riesgo cardiovascular incrementado, lo que incluye arteriopatía coronaria conocida. Debe considerarse la interrupción del tratamiento en los pacientes que desarrollen signos o síntomas de isquemia de miocardio aguda.

Tromboembolia venosa

En los estudios INPULSIS, no se observó ningún riesgo incrementado de tromboembolia venosa en los pacientes tratados con nintedanib. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos tromboembólicos.

Perforaciones gastrointestinales

En los estudios INPULSIS, no se observó ningún riesgo incrementado de perforación gastrointestinal en los pacientes tratados con nintedanib. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos de perforación gastrointestinal [12]. Debe tenerse especial cuidado al tratar a pacientes con una cirugía abdominal previa. Debe dejarse transcurrir un mínimo de 4 semanas luego de una cirugía abdominal antes de iniciar la administración de OFEV[®]. El tratamiento con Ofev[®] debe suspenderse definitivamente en los pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal.

Complicaciones de la cicatrización de las heridas

No se observó un aumento de la frecuencia de problemas de cicatrización de las heridas en los estudios INPULSIS [3]. Sobre la base de su mecanismo de acción, nintedanib podría dificultar la normal cicatrización de las heridas [12]. No se llevó a cabo ningún estudio específico en el que se investigara el efecto de nintedanib sobre la cicatrización de las heridas. Por lo tanto, el tratamiento con Ofev[®] debe ser iniciado, o reanudado en el caso de haber sido suspendido por una intervención quirúrgica, tras la confirmación de una correcta cicatrización de las heridas sobre la base del criterio clínico.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

Sobre la base de las investigaciones preclínicas, no existe evidencia de que este fármaco afecte la fertilidad masculina. A partir de los estudios de toxicidad de administración crónica y subcrónica, no existe evidencia de que la fertilidad de las hembras en las ratas se vea afectada en un nivel de exposición sistémica comparable al observado con la dosis recomendada máxima para los seres humanos (maximum recommended human dose, MRHD), de 250 mg dos veces al día.

Anticoncepción

Debe advertirse a las mujeres con potencial para procrear que sean tratadas con Ofev[®] que deben usar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento con Ofev[®] y hasta cumplidos al menos 3 meses desde la última dosis de este fármaco. Se debe advertir a las mujeres con capacidad reproductiva que eviten quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con Ofev[®].

Embarazo:

No existe información sobre el uso de Ofev[®] en las mujeres embarazadas; sin embargo, los estudios preclínicos en animales han confirmado la toxicidad para la reproducción con este fármaco. Dado que nintedanib puede causar daño fetal también en los seres humanos, este fármaco no debe ser utilizado durante el embarazo, y deben realizarse pruebas de embarazo como mínimo antes del inicio del tratamiento con Ofev[®].

Se debe indicar a las pacientes de sexo femenino que deben notificar a su médico o farmacéutico si quedaran embarazadas durante el tratamiento con OFEV[®].

Si la paciente quedara embarazada mientras esté recibiendo OFEV[®], deberá ser asesorada sobre el potencial riesgo para el feto. Debe considerarse la interrupción del tratamiento.

Lactancia:

No existe información sobre la excreción de nintedanib y sus metabolitos en la leche humana.

Los estudios preclínicos han indicado que se segregaron pequeñas cantidades de nintedanib y sus metabolitos ($\leq 0,5$ % de la dosis administrada) en la leche de las ratas en período de lactancia .

No se puede excluir la posibilidad de un riesgo para los neonatos/lactantes. Debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con OFEV[®].

AUC y a un 60,3 % sobre la base de la C_{max} ante la coadministración con rifampicina en comparación con la administración de nintedanib solo.

Si se coadministran junto con OFEV[®]. Los inhibidores potentes de la P-gp (p. ej., ketoconazol o eritromicina) pueden incrementar la exposición a nintedanib. En tales casos, debe implementarse un control estrecho de los pacientes a fin de determinar la tolerancia a nintedanib. El manejo de los efectos secundarios puede requerir la reducción de la dosis o bien la suspensión temporaria o definitiva del tratamiento con OFEV[®].

Los inductores potentes de la P-gp (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína y hierba de San Juan) pueden reducir la exposición a nintedanib. Debe considerarse la elección de otra medicación concomitante alternativa que tenga un potencial de inducción de la P-gp nulo o mínimo.

Alimentos:

Se recomienda que OFEV[®]. Se administre con alimentos

Enzima del citocromo (CYP):

Sólo una pequeña parte de la biotransformación de nintedanib involucró las vías del CYP. Nintedanib y sus metabolitos, la fracción ácido libre BIBF 1202 y su glucurónido BIBF 1202 glucurónido, no inhibieron ni indujeron las enzimas del CYP en los estudios preclínicos. Por lo tanto, se considera que la probabilidad de que se produzcan interacciones medicamentosas con nintedanib basadas en el metabolismo del CYP es baja.

Coadministración con otros fármacos.

No se exploró el potencial de interacciones de nintedanib con los anticonceptivos orales

Efectos Adversos: Nintedanib ha sido estudiado en estudios clínicos realizados en 1529 pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI).

Los datos de seguridad que se brindan a continuación están basados en los dos estudios aleatorizados, de diseño doble ciego, controlados con placebo, de Fase 3 realizados en 1061 pacientes, en los que se comparó el tratamiento con nintedanib 150 mg dos veces al día frente a un placebo durante 52 semanas (INPULSIS-1 e INPULSIS-2).

Los eventos adversos asociados con el uso de nintedanib que fueron informados con mayor frecuencia fueron diarrea, náuseas y vómitos, dolor abdominal, disminución del apetito, descenso de peso y elevación de las enzimas hepáticas.

Resumen de reacciones adversas en los estudios aleatorizados de Fase III (FPI).

Trastornos gastrointestinales

Diarrea
Vómitos
Náuseas
Dolor abdominal

Trastornos hepatobiliares

Elevación de las enzimas hepáticas

- Elevación de la alanina aminotransferasa (ALT).
- Elevación de la aspartato aminotransferasa (AST).
- Elevación de la fosfatasa alcalina en sangre (ALKP).
- Elevación de la gamma glutamiltransferasa (GGT).

Hiperbilirrubinemia

Trastornos vasculares.

Hipertensión.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Disminución del apetito.

Descenso de peso.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002 para la declaración de nueva entidad química
- Información para prescribir No. 0286-02 del 24 de Abril de 2015
- Inserto No. 20150424

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación de éste producto dado lo voluminoso del expediente, lo que dificultó el estudio para ésta sesión.

3.1.1.10. ZERBAXA®

Expediente : 20104180
 Radicado : 2015171779
 Fecha : 18/12/2015
 Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.
 Fabricante : Merck Sharp & Dohme CORP.

Composición: Cada polvo para reconstituir contiene 1 g de Cefotolozan equivalente a 1,147 g de Cefotolozan sulfato y 0,5 g de Tazobactam equivalente a 0,537 g de Tazobactam sódico

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir

Presentaciones: Caja con un vial con polvo para reconstituir

Indicaciones: Zerbaxa®* (Cefotolozan y Tazobactam) para inyección está indicado para el tratamiento de pacientes de 18 años de edad o mayores con las siguientes infecciones causadas por microorganismos designados susceptibles:

Infecciones intraabdominales complicadas

Zerbaxa® utilizado en combinación con metronidazol está indicado para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas (cIAI por sus siglas en inglés) causadas por los siguientes microorganismos Gram negativos y Gram positivos: Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Bacteroides fragilis, Streptococcus anginosus, Streptococcus constellatus, y Streptococcus salivarius.

Infecciones del tracto urinario complicadas, incluyendo pielonefritis

Zerbaxa® está indicado para el tratamiento de infecciones del tracto urinario complicadas (cUTI por sus siglas en inglés), incluyendo pielonefritis, con o sin bacteremia concurrente, causadas por los siguientes microorganismos Gram-negativos: Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, y Pseudomonas aeruginosa.

Contraindicaciones: Zerbaxa® está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los principios activos;
- Hipersensibilidad a cualquier agente antibacteriano tipo cefalosporina;
- Hipersensibilidad severa (por ejemplo, reacción anafiláctica, reacción de piel severa) a cualquier otro tipo de agente antibacteriano beta-lactámico (por ejemplo, penicilinas o carbapenems).

Precauciones y Advertencias: Función renal deteriorada

La dosis de Zerbaxa® se debe ajustar basada en la función renal.

En un análisis de subgrupo de un estudio de fase 3 de cAI, las tasas de cura clínica fueron más bajas en pacientes con depuración de creatinina de 30 a ≤ 50 mL/min en comparación con aquellos con depuración de creatinina > 50 mL/min. La reducción en las tasas de cura clínica fue más marcada en el brazo de Zerbaxa® más metronidazol en comparación con el brazo de meropenem. Una tendencia similar también se observó en el estudio de cUTI. Los pacientes con deterioro renal al inicio se deben monitorear con frecuencia para cualquier cambio en la función renal durante el tratamiento y la dosis de Zerbaxa® se debe ajustar según necesidad.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) serias y ocasionalmente fatales en pacientes que recibieron medicamentos antibacterianos beta-lactámicos. Antes de iniciar la terapia con Zerbaxa®, realizar una investigación exhaustiva sobre reacciones previas de hipersensibilidad a otras cefalosporinas, penicilinas, u otros beta-lactámicos. Si este producto se debe administrar a un paciente con una alergia a la cefalosporina, penicilina, u otro beta-lactámico, se debe tener precaución porque se ha establecido la sensibilidad cruzada. Si ocurre una reacción anafiláctica a Zerbaxa®, descontinúe el medicamento e instaure la terapia apropiada.

Diarrea asociada a Clostridium difficile

La diarrea asociada a Clostridium difficile (CDAD por sus siglas en inglés) se ha reportado para casi todos los agentes antibacterianos sistémicos, incluyendo Zerbaxa®, y puede variar en severidad, desde diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y puede permitir el sobre crecimiento del C. difficile.

Estos tipos de infección pueden variar en severidad desde leve hasta amenazar la vida. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea durante o después de la administración de Zerbaxa®. En dichas circunstancias, se debe considerar la discontinuación de la terapia con Zerbaxa® y el uso de medidas de apoyo junto con la administración de tratamiento específico para Clostridium difficile.

Desarrollo de bacterias resistentes al medicamento

Es poco probable que la prescripción de Zerbaxa® en ausencia de una infección bacteriana comprobada o fuertemente sospechada proporcione beneficio al paciente y genera el riesgo de desarrollo de bacterias resistentes al medicamento.

Dosificación y Grupo Etario: Dosificación recomendada

El régimen de dosificación recomendado es Zerbaxa® 1,5 gramos (g) (Ceftolozan 1 g y Tazobactam 0,5 g) para inyección administrado cada 8 horas por infusión intravenosa durante 1 hora en pacientes de 18 años de edad o mayores y depuración de creatinina (CrCL por sus siglas en inglés) > 50 mL/min. La duración de la terapia se debe guiar por la severidad y el sitio de infección y el progreso clínico y bacteriológico del paciente (Tabla 1).

Tabla: Dosificación de Zerbaxa® 1,5 g (Ceftolozan 1 g y Tazobactam 0,5 g) por infección en pacientes con CrCL superior a 50 mL/min

Infección	Dosis	Frecuencia	Tiempo de infusión (horas)	Duración del tratamiento
Infecciones intraabdominales complicadas*	1,5 g de ZERBAXA® (1 g Ceftolozan / 0,5 g Tazobactam)	Cada 8 horas	1	4-14 días
Infecciones del tracto urinario complicadas, incluyendo pielonefritis	1,5 g de ZERBAXA® (1 g Ceftolozan / 0,5 g Tazobactam)	Cada 8 horas	1	7 días

*Utilizado en conjunto con metronidazol 500 mg por vía intravenosa cada 8 horas

Preparación de soluciones

Zerbaxa® no contiene un conservante bacteriostático. Se debe seguir una técnica aséptica en la preparación de la solución de infusión.

Preparación de la dosis:

Reconstituir el vial con 10 mL de agua estéril para inyección o cloruro de sodio para inyección al 0,9% USP, y agitar suavemente hasta disolver. El volumen final es de aproximadamente 11,4 mL.

Precaución: La solución reconstituida no es para inyección directa.

Para preparar la dosis requerida, retire el volumen apropiado determinado en la Tabla 2 del vial reconstituido. Agregar el volumen retirado a una bolsa de infusión que contiene 100 mL de cloruro de sodio para inyección al 0,9%, USP o dextrosa para inyección al 5%, USP.

Tabla: Preparación de la dosis

Dosis de ZERBAXA® (Ceftolozan y Tazobactam)	Volumen a retirar del vial reconstituido
1,5 g (1 g y 0,5 g)	11,4 mL (contenido completo)
750 mg (500 mg y 250 mg)	5,7 mL
375 mg (250 mg y 125 mg)	2,9 mL
150 mg (100 mg y 50 mg)	1,2 mL

Inspeccionar visualmente los productos farmacéuticos para material particulado y decoloración previo a su uso. Las infusiones de Zerbaxa® varían desde soluciones transparentes e incoloras hasta soluciones que son transparentes y ligeramente amarillas. Las variaciones de color dentro de este rango no afectan la potencia del producto.

Almacenamiento de las soluciones reconstituidas

Luego de la reconstitución con agua estéril para inyección o cloruro de sodio para inyección al 0,9%, la solución de Zerbaxa® reconstituida se puede mantener hasta por 1 hora previo a la transferencia y la dilución en una bolsa de infusión apropiada.

Después de la dilución de la solución con cloruro de sodio al 0,9% o dextrosa al 5%, Zerbaxa® es estable por 24 horas cuando es almacenado a temperatura ambiente o 7 días cuando es almacenado en refrigeración entre 2 a 8°C (36 a 46°F).

La solución de Zerbaxa® reconstituida o la infusión de Zerbaxa® diluida no se deben congelar.

Compatibilidad

No se ha establecido la compatibilidad de Zerbaxa® con otros medicamentos. Zerbaxa® no se debe mezclar con otros medicamentos o agregar físicamente a soluciones que contienen otros medicamentos.

Deterioro renal

El ajuste de la dosis se requiere para pacientes cuya depuración de creatinina es de 50 mL/min o menos. Los ajustes de dosis renales se enumeran en la Tabla 3. Para pacientes con cambio en la función renal, monitorear la depuración de creatinina al menos diariamente y ajustar la dosis de Zerbaxa® en consecuencia.

Tabla: Dosificación de Zerbaxa® en pacientes con deterioro renal

Depuración de creatinina estimada (mL/min)*	Régimen de dosificación recomendado para ZERBAXA® 1,5 g (Ceftolozan 1 g y Tazobactam 0,5 g)†
30 a 50	750 mg (500 mg y 250 mg) por vía intravenosa cada 8 horas
15 a 29	375 mg (250 mg y 125 mg) por vía intravenosa cada 8 horas
Enfermedad renal terminal (ESRD por sus siglas en inglés) en hemodiálisis (HD)	Una dosis de carga única de 750 mg (500 mg y 250 mg) seguido por una dosis de mantenimiento de 150 mg (100 mg y 50 mg) administrada cada 8 horas por el resto del periodo de tratamiento (en los días de hemodiálisis, administrar la dosis lo más pronto después de completar la diálisis)

*Depuración de creatinina calculada utilizando la fórmula Cockcroft-Gault

†Todas las dosis de Zerbaxa® se administran durante 1 hora

Deterioro hepático

El ajuste de la dosis no es necesario en pacientes con deterioro hepático

Vía de Administración: Intravenosa

Interacciones: No se anticipan interacciones farmacológicas significativas entre Zerbaxa® y sustratos, inhibidores, e inductores de enzimas del citocromo P450 (CYPs) basado en los estudios in vitro e in vivo.

Los estudios in vitro demostraron que el Ceftolozan, Tazobactam y el metabolito M1 del Tazobactam no inhiben el CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, o CYP3A4 y no inducen el CYP1A2, CYP2B6, o CYP3A4 en concentraciones plasmáticas terapéuticas. Se realizó un estudio clínico de interacción farmacológica y los resultados indicaron que no se anticipan interacciones farmacológicas que involucren la inhibición del CYP1A2 y CYP3A4 por Zerbaxa®.

Ceftolozan y Tazobactam no fueron sustratos para P-gp o BCRP, y Tazobactam no fue un sustrato para OCT2, in vitro a concentraciones plasmáticas terapéuticas. Los datos in vitro indican que el Ceftolozan no inhibe la P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MRP, BSEP, OAT1, OAT3, MATE1, o MATE2K a concentraciones plasmáticas terapéuticas. Los datos in vitro indican que ni Tazobactam ni el metabolito M1 de Tazobactam inhiben los transportadores Pgp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, o BSEP a concentraciones plasmáticas terapéuticas.

Tazobactam es un sustrato para OAT1 y OAT3. In vitro, el Tazobactam inhibió los transportadores humanos OAT1 y OAT3 con valores IC₅₀ de 118 y 147 mcg/mL, respectivamente. La coadministración de Ceftolozan y Tazobactam con furosemida, sustrato de OAT1 y OAT3, en un estudio clínico no aumentó significativamente las exposiciones plasmáticas de la furosemida (razones medias geométricas de 0,83 y 0,87 para C_{max} y ABC, respectivamente). Sin embargo, las sustancias activas que inhiben el

OAT1 o OAT3 (por ejemplo, probenecid) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del Tazobactam. La coadministración de Tazobactam con probenecid, inhibidor de OAT1/OAT3, ha demostrado que prolonga la vida media del Tazobactam en un 71%.

Efectos Adversos: Zerbaxa® se evaluó en estudios clínicos de fase 3, controlados con comparador activo de cIAI y cUTI, los cuales incluyeron un total de 1015 pacientes tratados con Zerbaxa® y 1032 pacientes tratados con el comparador (levofloxacina 750 mg diarios en cUTI o meropenem 1 g cada 8 horas en cIAI) hasta por 14 días. La edad media de los pacientes tratados fue de 48 a 50 años (rango 18 a 92 años), a través de los brazos de tratamiento e indicaciones. En ambas indicaciones, aproximadamente el 25% de los sujetos fueron de 65 años de edad o mayores. La mayoría de los pacientes (75%) enrolados en el estudio cUTI fueron de sexo femenino, y el 58% de los pacientes enrolados en el estudio cIAI fueron de sexo masculino.

Tabla: Reacciones adversas que ocurrieron en el 1% de los pacientes que recibieron ZERBAXA® en los estudios clínicos de fase 3 por clasificación por sistema u órgano, término preferido e indicación

Término Preferido	Infecciones intraabdominales complicadas		Infecciones del tracto urinario complicadas, incluyendo pielonefritis	
	ZERBAXA® (N=482) n (%)	Meropenem (N=497) n (%)	ZERBAXA® (N=533) n (%)	Levofloxacina (N=535) n (%)
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático				
Anemia [†]	7 (1,5)	5 (1)	2 (0,4)	5 (0,9)
Trombocitosis	9 (1,9)	5 (1)	2 (0,4)	2 (0,4)
Trastornos cardíacos				
Fibrilación auricular	6 (1,2)	3 (0,6)	1 (0,2)	0
Trastornos gastrointestinales				
Dolor abdominal	6 (1,2)	2 (0,4)	4 (0,8)	2 (0,4)
Estreñimiento	9 (1,9)	6 (1,2)	21 (3,9)	17 (3,2)
Diarrea	30 (6,2)	25 (5)	10 (1,9)	23 (4,3)
Nauseas	38 (7,9)	29 (5,8)	15 (2,8)	9 (1,7)
Vómito	16 (3,3)	20 (4)	6 (1,1)	6 (1,1)
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración				
Reacciones en el lugar de la infusión [‡]	7 (1,5)	11 (2,2)	3 (0,6)	6 (1,1)
Pirexia [§]	27 (5,6)	20 (4)	9 (1,7)	5 (0,9)
Investigaciones				
Aumento de ALT	7 (1,5)	5 (1)	9 (1,7)	5 (0,9)
Aumento de AST	5 (1)	3 (0,6)	9 (1,7)	5 (0,9)
Trastornos del metabolismo y nutrición				
Hipocalemia [¶]	16 (3,3)	10 (2)	4 (0,8)	2 (0,4)
Trastornos del sistema nervioso				

Mareo	4 (0,8)	5 (1)	6 (1,1)	1 (0,2)
Dolor de cabeza	12 (2,5)	9 (1,8)	31 (5,8)	26 (4,9)
Trastornos psiquiátricos				
Ansiedad	9 (1,9)	7 (1,4)	1 (0,2)	4 (0,7)
Insomnio	17 (3,5)	11 (2,2)	7 (1,3)	14 (2,6)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea [#]	8 (1,7)	7 (1,4)	5 (0,9)	2 (0,4)
Trastornos vasculares				
Hipotensión	8 (1,7)	4 (0,8)	2 (0,4)	1 (0,2)

* La dosis de Zerbaxa[®] para inyección fue de 1,5 g por vía intravenosa cada 8 horas, ajustado para igualar la función renal donde fuese apropiado. En los estudios de cIAI, ZERBAXA[®] se administró en conjunto con metronidazol.

† Anemia incluye los siguientes términos preferidos: anemia, disminución de hemoglobina y anemia por deficiencia de hierro.

‡ Reacciones del lugar de infusión incluye los siguientes términos preferidos: eritema en el lugar de infusión, edema en el lugar de infusión, induración en el lugar de infusión, dolor en el lugar de la infusión, flebitis en el lugar de la infusión, prurito en el lugar de la infusión, trombosis en el lugar de la infusión, erupción cutánea en el lugar de la infusión.

§ Pirexia incluye los siguientes términos preferidos: pirexia, aumento de la temperatura corporal e hipertermia.

¶ Hipocalemia incluye los siguientes términos preferidos: hipocalemia y disminución del potasio sanguíneo.

Erupción cutánea incluye los siguientes términos preferidos: erupción cutánea, erupción cutánea generalizada, erupción cutánea maculo-papular, erupción cutánea prurítica, erupción cutánea macular y erupción cutánea eritematosa.

La discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos ocurrió en el 2% (20/1015) de los pacientes que recibieron Zerbaxa[®] y 1,9% (20/1032) de los pacientes que recibieron los medicamentos comparadores.

Reacciones adversas menos comunes

Las siguientes reacciones adversas seleccionadas se reportaron en sujetos tratados con Zerbaxa[®] en una tasa menor al 1%:

Trastornos cardiacos: taquicardia, angina de pecho

Trastornos gastrointestinales: gastritis, distensión abdominal, dispepsia, flatulencia, íleo paralítico

Infecciones e infestaciones: candidiasis incluyendo orofaríngea y vulvovaginal, infección fúngica del tracto urinario, colitis por Clostridium difficile

Investigaciones: aumento de la gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT) sérica, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, prueba de Coombs positiva

Trastornos del metabolismo y nutrición: hiperglicemia, hipomagnesemia, hipofosfatemiaa

Trastornos del sistema nervioso: evento cerebrovascular isquémico

Sistema renal y urinario: deterioro renal, falla renal

Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastinales: disnea

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: urticaria

Trastornos vasculares: Trombosis venosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica del nuevo medicamento
- Información Para Prescribir Versión 11 2015
- Inserto Versión 11 2015
- Inclusión En Normas Farmacológicas
- Aprobación de nueva entidad química con protección de datos de prueba: Declaración como Nueva Entidad Química a la luz del Decreto 2085 de 2002.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación de éste producto dado lo voluminoso del expediente, lo que dificultó el estudio para ésta sesión.

3.1.1.11. PARSABIV® SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20103275
 Radicado : 2015165346
 Fecha : 20/12/2015
 Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S
 Fabricante : Patheon Manufacturing Services LLC

Composición: Cada solución inyectable contiene 3,1 mg de etelcalcetida HCl equivale a una solución de 2,5 mg de etelcalcetida en 0,5 mL (5 mg/mL).

Cada solución inyectable contiene 6,2 mg de etelcalcetida HCl equivale a una solución de 5 mg de etelcalcetida en 1 mL (5 mg/mL).

Cada solución inyectable contiene 12,3 mg de etelcalcetida HCl equivale a una solución de 10 mg de etelcalcetida en 2 mL (5 mg/mL).

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Presentaciones: Parsabiv inyectable se suministra como vial de único uso (vidrio tipo I) con tapón (fluoropolímero laminado elastomérico) y un sello de aluminio con tapa de protección contra el polvo flip-off que contiene 5 mg/mL de etelcalcetida como solución estéril, sin preservantes, lista para utilizar en las siguientes concentraciones y tamaños de empaque:

Concentración de la Dosis	Tamaño de Empaque
Vial de un solo uso de 2,5 mg/0,5 mL	Empaque por 1,6,10 y 42 unidades
Vial de un solo de 5 mg/1 mL	Empaque por 1,6,10 y 42 unidades
Vial de un solo de 10 mg/2 mL	Empaque por 1,6,10 y 42 unidades

Indicaciones: Parsabiv está indicado para el tratamiento del hiperparatiroidismo (HPT) secundario en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) sometidos a hemodiálisis.

Contraindicaciones:

Hipocalcemia

Parsabiv no debe iniciarse si el calcio sérico corregido es menor al límite inferior de normalidad.

Hipersensibilidad

Parsabiv está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida al ingrediente activo o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y Advertencias:

Hipocalcemia

Parsabiv disminuye el calcio sérico y puede producir hipocalcemia. El tratamiento con Parsabiv no debe iniciarse en pacientes con ERC que están recibiendo diálisis si el calcio sérico corregido es menor al límite inferior de normalidad.

Se recomienda monitorear a los pacientes con relación a la ocurrencia de hipocalcemia. Se deben monitorear los niveles de calcio sérico antes de iniciar el tratamiento, dentro de la semana después del inicio o ajuste de la dosis y cada 4 semanas durante el tratamiento con Parsabiv. Las posibles manifestaciones de hipocalcemia incluyen parestesias, mialgias, espasmos musculares y convulsiones. Debe recomendarse a los pacientes contactar a un profesional de la salud si presentan síntomas de hipocalcemia.

Si se presentan disminuciones clínicamente significativas en el calcio sérico corregido, deberán tomarse medidas para aumentar los niveles de calcio sérico.

Arritmia Ventricular y Prolongación de QT Secundaria a Hipocalcemia:

Las disminuciones en el calcio sérico pueden prolongar el intervalo QT, lo que potencialmente puede conllevar a arritmia ventricular. Mientras se está bajo tratamiento con PARSABIV se recomienda monitorear estrechamente los niveles de calcio sérico en pacientes con síndrome de QT prolongado congénito, antecedentes de prolongación de QT, antecedentes familiares de síndrome de QT prolongado o muerte cardíaca súbita y otras condiciones que predisponen a la prolongación del intervalo QT y a la arritmia ventricular.

Convulsiones:

El umbral de las convulsiones puede disminuirse por las reducciones significativas en los niveles del calcio sérico. Mientras esté recibiendo PARSABIV se debe monitorear de cerca los niveles de calcio sérico en pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos.

Empeoramiento de la Insuficiencia Cardíaca

La disminución del desempeño miocárdico, hipotensión e insuficiencia cardíaca congestiva pueden asociarse con reducciones significativas en los niveles de calcio sérico. Los niveles de calcio sérico en pacientes con antecedentes de falla cardíaca congestiva deben monitorearse mientras se están tratando con PARSABIV®, ya que puede asociarse con reducciones en los niveles de calcio sérico.

Coadministración con Otros Productos

Los pacientes que están recibiendo Parsabiv no deben recibir cinacalcet HCl. La administración concurrente puede conllevar a hipocalcemia severa.

Administrar Parsabiv con precaución en pacientes que están recibiendo otros medicamentos conocidos por disminuir el calcio sérico. Se debe monitorear de cerca los niveles de calcio sérico en pacientes que estén recibiendo otros medicamentos conocidos por disminuir el calcio sérico.

Hueso Adinámico

Puede desarrollarse la enfermedad de hueso adinámico si los niveles de PTH se suprimen crónicamente por debajo de 100 pg/mL. Si los niveles de PTH disminuyen por

debajo del rango objetivo recomendado, la dosis de esteroides de vitamina D y/o Parsabiv debe reducirse o se debe interrumpir el tratamiento. Después de la interrupción, reiniciar la terapia a una dosis menor para mantener la PTH en el rango objetivo

Dosificación y Grupo Etario: La dosis inicial recomendada de Parsabiv para adultos es de 5 mg administrados mediante inyección en bolo 3 veces por semana. Parsabiv se administra en la línea venosa del circuito de conexión a hemodiálisis al final del tratamiento durante la devolución del líquido o intravenosamente después de devolver la sangre al paciente. El calcio sérico corregido debe ser $\geq 8,3$ mg/dL antes de la administración de la primera dosis de Parsabiv, antes del aumento de la dosis de Parsabiv, o al reinicio de Parsabiv después de interrumpir la dosis.

Parsabiv debe titularse de modo que las dosis se individualicen entre 2,5 mg y 15 mg. Parsabiv no debe administrarse con una frecuencia mayor a 3 veces por semana. Deberá medirse la hormona paratiroidea (PTH) después de 4 semanas de iniciar o ajustar la dosis de Parsabiv para determinar si es necesario ajustar la dosis. La dosis de Parsabiv puede aumentarse en incrementos de 2,5 mg o 5 mg con una frecuencia no mayor a cada 4 semanas hasta una dosis máxima de 15 mg 3 veces por semana hasta alcanzar el valor de PTH objetivo. Si la PTH es menor al rango objetivo, la dosis de Parsabiv debe reducirse o interrumpirse temporalmente. Si se interrumpe la dosis, Parsabiv deberá reiniciarse a una dosis menor hasta alcanzar el nivel de PTH objetivo deseado.

El calcio sérico debe medirse dentro de 1 semana después del inicio o ajuste de la dosis de Parsabiv. Una vez la dosis de mantenimiento se ha establecido, deberá medirse el calcio sérico corregido aproximadamente cada 4 semanas. En caso de que se presenten disminuciones clínicamente significativas en los niveles de calcio sérico corregido menores de 8,3 mg/dL y/o se presenten síntomas de hipocalcemia, se recomienda el siguiente manejo:

Valor de Calcio Sérico Corregido o Síntomas Clínicos de Hipocalcemia	Recomendaciones
<8,3 mg/dL (2,07 mmol/L) y $\geq 7,5$ mg/dL (1,88 mmol/L)	<ul style="list-style-type: none"> • Si se considera clínicamente indicado: <ul style="list-style-type: none"> ○ Empezar o aumentar suplementos de calcio, quelantes de fosfato que contengan calcio, y/o esteroides de vitamina D ○ Aumentar la concentración del calcio en el líquido de diálisis
<7,5 mg/dL (1,88 mmol/L) o se presentan síntomas de hipocalcemia	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir PARSABIV hasta que los niveles de calcio sérico corregido sean $\geq 8,3$ mg/dL (2,07 mmol/L) y se resuelvan los síntomas de hipocalcemia (si estaban presentes). • Si se considera clínicamente indicado: <ul style="list-style-type: none"> ○ Iniciar o aumentar suplementos de calcio, los quelantes

	<p>de fosfato que contengan calcio, y/o esteroides de vitamina D.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Aumentar la concentración de calcio en el líquido de diálisis. • Reiniciar PARSABIV a una dosis 5 mg menor que la última dosis administrada. Si la última dosis de PARSABIV administrada al paciente fue 2,5 mg o 5 mg, reiniciar a 2,5 mg una vez los niveles de calcio sérico corregido sean \geq 8,3 mg/dL (2,07 mmol/L) y se resuelvan los síntomas de hipocalcemia (si estaban presente).
--	--

Si se omite un tratamiento de hemodiálisis programado regularmente, Parsabiv debe administrarse en el siguiente tratamiento de hemodiálisis a la misma dosis. No administrar las dosis omitidas. Si las dosis de Parsabiv se omiten durante más de 2 semanas, Parsabiv deberá administrarse a 5 mg (o 2,5 mg si esa era la última dosis administrada al paciente) y titular hasta alcanzar el valor de PTH deseado.

Parsabiv puede utilizarse solo o en combinación con esteroides de vitamina D y/o quelantes de fosfato.

Vía de Administración: Parsabiv se administra en la línea venosa del circuito de conexión a hemodiálisis al final del tratamiento durante la devolución del líquido o intravenosamente después de devolver la sangre al paciente.

Interacciones: No existe riesgo conocido de interacción medicamentosa farmacocinética con etelcalcetida

Efectos Adversos: Empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, diarrea, náusea, vómito, disminución del calcio en la sangre, hipocalcemia, hipercalemia, hipofosfatemia, espasmo muscular, mialgia, cefalea, parestesia, hipotensión

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Aprobación de la evaluación farmacológica de nueva entidad química, forma farmacéutica y concentración.
- Declarar como Nueva Entidad Química el principio activo Etelcalcetida y protección de los datos de prueba de acuerdo con el Decreto 2085/2002.
- Aprobación de indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Aprobación de inserto Versión 1 del 29 de octubre de 2015
- Aprobación Información para prescribir Versión 1 del 29 de octubre de 2015

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación de éste producto dado lo voluminoso del expediente, lo que dificultó el estudio para ésta sesión.

3.8. RECURSOS DE REPOSICIÓN

3.8.1. DULOXETINA SANDOZ 30 mg DULOXETINA SANDOZ 60 mg

Expediente : 20078029
 Radicado : 2014068194 / 2014160841 / 2015159701
 Fecha : 30/11/2015
 Interesado : Novartis de Colombia S.A
 Fabricante : Alembic Pharmaceuticals Limited

Composición:

Duloxetina Sandoz 30 mg cápsulas de liberación retardada
 Duloxetina Sandoz 60 mg cápsulas de liberación retardada

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación retardada

Indicaciones: Duloxetina es un Inhibidor de la Recaptura de Serotonina y Norepinefrina (IRSNs) indicado para el tratamiento de:

1. Trastorno Depresivo Mayor: implica un prominente y relativamente persistente (casi todos los días durante al menos 2 semanas) estado de ánimo deprimido o disfórico que normalmente interfiere con el funcionamiento diario, e incluye por lo menos 5 de los 9 síntomas siguientes: estado de ánimo depresivo, pérdida de interés en actividades habituales, el cambio significativo en el peso y/o apetito, insomnio o hipersomnia, agitación o retardo psicomotor, aumento de la fatiga, sentimientos de culpa o inutilidad, pensamiento lento o con problemas de concentración, o un intento de suicidio o ideación suicida.
2. Trastorno de Ansiedad Generalizada: ansiedad excesiva y preocupación que se presenta por lo menos durante 6 meses, difíciles de controlar y debe causar malestar o deterioro significativo de las actividades cotidianas. Debe estar asociada con al menos 3 de los 6 siguientes síntomas: inquietud o sensación de excitación o nerviosismo, fatigarse con facilidad, dificultad para concentrarse o tener la mente en blanco, irritabilidad, tensión muscular y/o trastornos del sueño.
3. Dolor Neuropático Periférico Diabético

Contraindicaciones: No tome Duloxetina si:

- Está en tratamiento con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs). El uso de IMAOs dentro de los 5 días posteriores a la suspensión del tratamiento con Duloxetina está contraindicado debido a un mayor riesgo de síndrome serotoninérgico. El uso de Duloxetina dentro de los 14 días posteriores a la suspensión de IMAOs también está contraindicado.
- Está siendo tratado con linezolid o azul de metileno intravenoso.
- Está en tratamiento con inhibidores de CYP1A2 o tioridazina (agente antipsicótico). Sufre de glaucoma de ángulo cerrado no controlado. En ensayos clínicos, la Duloxetina se asoció con un mayor riesgo de midriasis, por lo tanto, su uso debe evitarse en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado no controlado.
- No tome Duloxetina si los anteriores aplican a su caso.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2015016290, mediante la cual se niega la solicitud de concesión de estudios farmacocinéticos para los productos de la referencia, en el sentido de indicar:

1. que de acuerdo a la norma compendial USP <1125> no se requiere validar la exactitud y fiabilidad; únicamente verificar su idoneidad bajo las condiciones de uso.
2. La ICH Q7, sección 12.80, establece expresamente que los métodos analíticos deben ser siempre validados, salvo que el método empleado esté incluido en la farmacopea relevante u otro estándar de referencia conocido
3. Según los estándares internacionales, si el método es oficial, no requiere ser validado, aunque si conviene demostrar que las condiciones reales de trabajo son las adecuadas para el cumplimiento de los estándares pertinentes. Aclaramos que el fabricante cuenta con reportes de validación de los métodos analíticos, que dan garantía de que las pruebas de disolución, bajo las condiciones reales de trabajo, son adecuadas.

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.

3.8.2. SAXENDA® 6 mg/mL

Expediente : 20094683
 Radicado : 2015080780 / 2015100216 / 2016034870
 Fecha : 25/06/2015
 Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Fabricante : Novo Nordisk A/S

Composición: Cada mL contiene 6.0 mg de liraglutida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Saxenda® está indicado en combinación a una dieta baja en calorías y el aumento de la actividad física, para el manejo crónico del peso en pacientes adultos con un Índice de Masa Corporal (IMC) inicial de:

- ≥ 30 kg/m² o superior (obesidad), o
- ≥ 27 kg/m² a < 30 kg/m² (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso como disglucemia (pre-diabetes y diabetes mellitus tipo 2), hipertensión, dislipidemia, o apnea obstructiva del sueño.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la liraglutida o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones de uso:

Saxenda® no debe utilizarse como sustituto de la insulina.

Existe limitada experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clase I-II de la New York Heart Association (NYHA) y, por lo tanto, Saxenda® debe ser utilizado con precaución. No se cuenta con experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clase III-IV NYHA, y, por lo tanto, Saxenda® no se recomienda en estos pacientes.

La seguridad y eficacia de Saxenda® no han sido establecidas en pacientes:

- tratados con otros productos para el manejo del peso,
- con obesidad secundaria a trastornos endocrinológicos o de la alimentación o al tratamiento con medicamentos que puedan causar aumento de peso.
- con insuficiencia renal severa.
- con insuficiencia hepática severa.

No se recomienda su uso en estos pacientes

Existe experiencia limitada en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria y gastroparesia diabética. No se recomienda el uso de Saxenda® en estos pacientes ya que está asociado con reacciones adversas gastrointestinales transitorias, incluyendo náusea, vómito y diarrea.

Pancreatitis:

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 ha sido asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Se han reportado pocos eventos de pancreatitis aguda con liraglutida.

Se debe informar a los pacientes las características de los síntomas de la pancreatitis aguda. Si se sospecha de pancreatitis se debe interrumpir Saxenda®; si se confirma pancreatitis aguda, no se debe reanudar Saxenda®. Se debe tener precaución en los pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Colelitiasis y colecistitis:

En estudios clínicos, se observó una mayor tasa de colestiasis y colecistitis en pacientes tratados con Saxenda® que en los pacientes en placebo. El hecho la pérdida importante de peso puede aumentar el riesgo de colestiasis y por lo tanto, la colestiasis explica parcialmente la tasa superior con Saxenda®. La colestiasis y la colecistitis pueden inducir hospitalización y colecistectomía. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de colestiasis y colecistitis.

Enfermedad tiroidea:

En estudios clínicos llevados a cabo en pacientes diabetes tipo 2, se han reportado eventos adversos tiroideos, que incluyen aumento de calcitonina en sangre, bocio y neoplasia tiroidea, en particular en pacientes con enfermedad tiroidea preexistente. Por lo tanto, Saxenda® debe ser utilizado con precaución en los pacientes con enfermedad tiroidea.

Ritmo cardíaco:

Se observó un aumento en el ritmo cardíaco en los estudios clínicos. La significancia clínica del aumento en el ritmo cardíaco con Saxenda® es incierta, especialmente en los pacientes con enfermedad cardíaca y cerebrovascular, como resultado de la limitada experiencia clínica en estos pacientes. Se debe monitorear el ritmo cardíaco a intervalos regulares consistente con las prácticas clínicas habituales. Se debe informar a los pacientes de los síntomas de aumento en el ritmo cardíaco (palpitaciones o sensación de latidos acelerados cuando se está en reposo). En los pacientes que experimentan un aumento sostenido clínicamente relevante en el ritmos cardíaco en reposo, se debe suspender el tratamiento con Saxenda®.

Deshidratación:

Se han reportado signos y síntomas de deshidratación, incluyendo insuficiencia renal y falla renal aguda en pacientes tratados con agonistas del receptor de GLP-1. Los pacientes tratados con Saxenda® deben ser advertidos del riesgo potencial de deshidratación relacionado con los efectos secundarios gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la pérdida de los líquidos.

Hipoglucemia en pacientes con sobrepeso u obesos, con diabetes mellitus tipo 2:

Los pacientes con diabetes tipo 2 que reciben Saxenda® en combinación con una sulfonilurea pueden tener un mayor riesgo de hipoglucemia. Se puede reducir el riesgo de hipoglucemia mediante una disminución en la dosis de sulfonilurea. La adición de Saxenda® en pacientes tratados con insulina no ha sido evaluada.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

En general, las reacciones gastrointestinales fueron las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con Saxenda®

Descripción de las reacciones adversas esperadas:

Hipoglucemia en pacientes sin diabetes mellitus tipo 2:

En estudios clínicos en pacientes con sobrepeso u obesidad sin diabetes mellitus tipo 2 tratados con Saxenda® en combinación con dieta y ejercicio no se reportaron eventos de hipoglucemia severa (que necesita ayuda de un tercero). Se reportaron síntomas hipoglucémicos por 1.6 % de los pacientes tratados con Saxenda® y 1.1% de los pacientes tratados con placebo; sin embargo, estos eventos no fueron confirmados por mediciones de glucosa en sangre. La mayoría de los eventos fueron leves.

Hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2:

En un estudio clínico en pacientes con sobrepeso u obesidad con diabetes mellitus tipo 2 tratados con Saxenda® en combinación con dieta y ejercicio, se reportó hipoglucemia severa (que necesita ayuda de un tercero) en el 0.7% de los pacientes tratados con Saxenda® y solo en pacientes con tratamiento concomitante con sulfonilurea. También en estos pacientes se reportó hipoglucemia sintomática documentada (definida como glucosa plasmática ≤ 3.9 mmol/L acompañada de síntomas) por 43.6% de los pacientes tratados con Saxenda® y 27.3% de los pacientes tratados con placebo. Entre los pacientes que no tenían tratamiento concomitante con sulfonilurea, 15.7% de los pacientes tratados con Saxenda® y 7.6% de los pacientes tratados con placebo reportaron eventos hipoglucémicos sintomáticos documentados.

Reacciones gastrointestinales adversas:

La mayoría de los episodios de eventos gastrointestinales fueron leves a moderadas, pasajeros y la mayoría no llevó a la suspensión de la terapia. Las reacciones ocurrieron normalmente durante las primeras semanas de tratamiento y disminuyeron a los pocos días o semanas de tratamiento continuo.

Los pacientes ≥ 65 años de edad pueden experimentar más efectos gastrointestinales cuando son tratados con Saxenda®.

Los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina >30 mL/min) pueden experimentar más efectos gastrointestinales cuando son tratados con Saxenda®.

Reacciones alérgicas:

Se han reportado pocos casos de reacciones anafilácticas con síntomas tales como hipotensión, palpitaciones, disnea, o edema, con el uso comercial de liraglutida. Las reacciones anafilácticas pueden ser potencialmente fatales.

Atorvastatina:

Liraglutida no cambió la exposición general de atorvastatina después de la administración de una dosis individual de atorvastatina de 40 mg. Por lo tanto, no se requiere ajuste de la dosis de atorvastatina cuando se administra con liraglutida. $C_{máx}$ de atorvastatina disminuyó un 38% y el $t_{máx}$. Promedio se retrasó de 1 h a 3 h con liraglutida.

Griseofulvina:

Liraglutida no cambió la exposición general de griseofulvina después de la administración de una dosis individual de griseofulvina 500 mg. $C_{máx}$ de griseofulvina aumentó un 37% mientras que el $t_{máx}$. No cambió. No se requieren ajustes a la dosis de griseofulvina y otros compuestos de baja solubilidad y alta permeabilidad.

Digoxina:

La administración de una dosis individual de digoxina 1 mg con liraglutida resultó en una reducción en el ABC de digoxina de 16%; $C_{máx}$ disminuyó un 31%. El t_{max} promedio de digoxina disminuyó de 1 h a 1.5 h. Basados en estos resultados no se requiere ajuste de la dosis de digoxina.

Lisinopril:

La administración de una dosis individual de lisinopril 20 mg con liraglutida resultó en una reducción en el ABC de lisinopril de 15%; $C_{máx}$ disminuyó un 27%. El $t_{máx}$ promedio de lisinopril se retrasó as de 6 h a 8 h con liraglutida. Basados en estos resultados no se requiere ajuste de la dosis de lisinopril.

Dosificación y grupo etario:

La dosis inicial es de 0.6 mg una vez al día. Se debe aumentar la dosis a 3.0 mg una vez al día en incrementos de 0.6 mg con intervalos de al menos una semana para mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

	Dosis	Semanas
Aumento de la dosis 4 semanas	0.6 mg	1
	1.2 mg	1
	1.8 mg	1
	2.4 mg	1
Dosis de mantenimiento	3.0 mg	

Si el escalamiento al siguiente paso de la dosis no es tolerado durante dos semanas consecutivas, considere suspender el tratamiento. No se recomiendan dosis diarias superiores a 3.0 mg.

Se debe suspender el tratamiento con Saxenda® después de 12 semanas a la dosis de 3.0 mg/día si el paciente no ha perdido al menos 5% del peso corporal inicial.

Se debe reevaluar anualmente la necesidad de continuar con el tratamiento.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2:

No se debe utilizar Saxenda® en combinación con otro agonista del receptor de GLP-1.

Al iniciar Saxenda®, considere reducir la dosis de insulina o secretagogos de insulina administrados de manera concomitante (como las sulfonilureas) para reducir el riesgo de hipoglucemia

Poblaciones especiales:

Pacientes adultos mayores (≥ 65 años de edad):

No se requiere un ajuste de la dosis basado en la edad. Debido a la limitada experiencia en los pacientes ≥ 75 años de edad, Saxenda® debe ser utilizado con precaución en estos pacientes

Pacientes con insuficiencia renal:

No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 mL/min). Existe limitada experiencia en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min). Actualmente Saxenda® no está recomendado para su uso en pacientes con insuficiencia renal severa incluyendo a los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal

Pacientes con insuficiencia hepática:

No se recomienda un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Saxenda® no está recomendado para su uso en pacientes con insuficiencia hepática severa, y debe usarse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada

Población pediátrica:

Saxenda® no está recomendado para su uso en niños menores de 18 años de edad debido a la falta de datos.

Vía de Administración: Subcutánea

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 contra la Resolución No. 2016002064 con el fin de que se revoque el Artículo Primero y Artículo Segundo de la Resolución mencionada anteriormente, mediante la cual se negó la aprobación de la evaluación farmacológica y del inserto del producto Saxenda y en su lugar, proceda a conceder la aprobación de la evaluación farmacológica del producto Saxenda® 6mg/mL solución inyectable y aprobar el inserto profesional del producto versión LCA000 basado en el CCDS V2.0 allegado mediante radicado No. 2015100216 de 4 de Agosto de 2015.

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.

3.8.3. CIMTABINA 500 mg

Expediente : 20065547
 Radicado : 2014092649 / 2015030827 / 2015114964
 Fecha : 02/09/2015
 Fecha C.R. : 22/03/2016
 Interesado : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.
 Fabricante : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene capecitabina 500 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Cáncer de mama. La biterapia con docetaxel está indicado en el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. La terapia previa debería haber incluido una antraciclina. Está indicado, además como monoterapia en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico resistente a una pauta antineoplásica con un taxano y una antraciclina, o cuando no está indicado proseguir el tratamiento antraciclínico. Cáncer colorrectal, está indicado como tratamiento adyuvante en el cáncer de colon. Está indicado como tratamiento de primera línea en el cáncer colorrectal metastásico. Cáncer gástrico está indicado como tratamiento de primera línea en el cáncer gástrico avanzado.

Contraindicaciones: Está contraindicado en pacientes alérgicos a la capecitabina o cualquier otro de sus componentes. Está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones graves o inesperadas a las fluoropirimidinas o alérgicos al fluorouracilo. Al igual que sucede con otras fluoropirimidinas, está contraindicado en los pacientes con deficiencia conocida de DPD. No debe administrarse con la sorivudina o sus análogos químicamente afines, como la brivudina. Está contraindicado en los pacientes con insuficiencia renal grave. Las contraindicaciones del docetaxel se aplican también a la biterapia con este medicamento y docetaxel.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición frente al concepto emitido en el Acta No. 10 de 2015, numeral 3.2.2 en el sentido de:

1. Tener en cuenta la información del alcance allegada el 04 de agosto de 2015 bajo radicado No. 2015100471 (Complemento de la validación de los ensayos de

precisión y exactitud en la metodología de cuantificación de la liberación del principio activo), con el objeto que se evalúe esta información como prueba constitutiva del expediente para tomar una decisión a fondo.

2. Revocar el Artículo Primero de la Resolución 2015027857 del 16 de Julio de 2015. Notificada el 25 de agosto de 2015, teniendo en cuenta los hechos y la parte considerativa del presente.
3. Aprobar los estudios farmacocinéticos para el producto Cimtabina 500mg de laboratorios Chalver de Colombia S.A.

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.

3.10 DERECHOS DE PETICION

3.10.1 RADICADO 16032601

Fecha : 05/04/2016
Interesado : Eli Lilly Interamericana

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

- Verificar y confirmar si la solicitud de evaluación farmacológica del producto Hormona Recombinante Hukmana Paratiroidea (Teriparatida) con expediente 20084031, autorizado por la sala especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, corresponde a la misma solicitud negada del producto teraparatida por parte de la agencia sanitaria de referencia ANVISA en Brasil, que a su vez contiene el mismo fabricante y composición.
- En el evento que se establezca que las dos solicitudes de registro Sanitario hechas en Brasil y Colombia corresponden al mismo fabricante y composición, se solicita se revoque el concepto establecido en el acta 21 de 2015, numeral 3.1.3.2, que aprobó la evaluación farmacológica del producto Hormona Recombinante Hukmana Paratiroidea (Teriparatida) con expediente 20084031 teniendo en cuenta que dicho producto fue rechazado por una agencia sanitaria de referencia tal como lo establece el articulo 9 del Decreto 1782 de 2014

CONCEPTO: Revisada la información allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo de la información. Adicionalmente la Sala aclara que sus conceptos, si bien no ignoran

decisiones de otra agencias regulatorias, son independientes de las mismas, y se fundamentan en el análisis integral de la información aportada y disponible a nivel mundial.

3.11. CONSULTAS

3.11.1. LAUDAL

Expediente : 19906397
 Radicado : 2015106727
 Fecha : 2016/02/08
 Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Hidroquinona - Tretinoína (Ácido Retinoico) - Dexametasona
 Forma farmacéutica: Crema tópica

Indicaciones: Coadyuvante en el manejo de lesiones dermatológicas hiperpigmentadas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo.

El Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de:

1. Incluir en Norma Farmacológica el producto LAUDAL crema, el cual cuenta con los principios activos Hidroquinona 4%, Tretinoína (Ácido Retinoico) 0.025% y Dexametasona 0.04% (en 100 g), considerando que en Norma Farmacológica 13.1.14.0.N20, se indica que se acepta la asociación de Hidroquinona con Tretinoína más un corticoide y además que en la revisión realizada de las actas publicadas no se encuentra la asociación propuesta. Actualmente el producto se encuentra en renovación del Registro Sanitario.

2. Las Indicaciones, contraindicaciones, advertencias, posología y condición de venta del producto. Las propuestas por el interesado corresponden a: Indicaciones Coadyuvante en el manejo de lesiones dermatológicas hiperpigmentadas. Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Embarazo y Lactancia. Precauciones: para uso externo únicamente. Evitar la excesiva exposición al sol. Modo de empleo: Aplicar sobre el área afectada, en las noches. Utilizar el protector solar con FPS 30 o mayor durante el día.

3. Evaluar acerca de si el principio activo Dexametasona en la concentración propuesta, tiene algún tipo de actividad farmacológica benéfica sobre la indicación propuesta “Coadyuvante en el manejo de lesiones dermatológicas hiperpigmentadas”.
4. Emitir concepto de si es posible que el producto de referencia contenga como excipiente la materia prima dl-alfa-tocoferol acetato (vitamina E Sintética) 1,0 g / 100 g de Crema.

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

Indicaciones: Coadyuvante en el manejo de lesiones dermatológicas hiperpigmentadas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Embarazo y Lactancia.

Precauciones: para uso externo únicamente. Evitar la excesiva exposición al sol.

Modo de empleo: Aplicar sobre el área afectada, en las noches. Utilizar el protector solar con FPS 30 o mayor durante el día.

Condición de venta: Venta con formula medica

Norma farmacológica: 13.1.13.0.N20

3.11.2. GAMABENCENO PLUS CHAMPU

Expediente : 39826
 Radicado : 2015043174
 Fecha : 2016/01/28
 Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Permetrina
 Forma farmacéutica: Emulsión (champoo)

Indicaciones : Pediculicida y ovicida

Contraindicaciones : Hipersensibilidad a los componentes. Debe aplicarse únicamente en el área afectada. Su uso durante el embarazo, lactancia y en niños debe hacerse bajo instrucción y control médico. No usar en niños menores de 2 meses

El Grupo Técnico 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 acerca de la frase "Di no a los piojos en 10 minutos" incluida dentro los artes de material de empaque y envase, la cual da entender que al cabo de 10 minutos se erradica completamente la pediculosis. Normalmente estos tratamientos necesitan de otras aplicaciones por días adicionales para eliminar por completo la infestación. Por lo tanto se solicita si la frase mencionada puede ser utilizada e incluida en los artes de material de empaque y envase del producto. Se allegan artículos de investigación por parte del titular del Registro Sanitario avalando dicha frase. Se anexa adicionalmente las etiquetas del producto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la frase "Di no a los piojos en 10 minutos" para el producto de la referencia.

3.11.3. BONCIDA® JABÓN ANTIBACTERIAL LÍQUIDO

Expediente : 20014135
 Radicado : 2015064418
 Fecha : 2016/01/28
 Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Clorhexidina Digluconato al 20% 4 gr por cada 100 mL
 Forma farmacéutica: Solución tópica

Indicaciones: Jabón quirúrgico antiséptico de uso externo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al producto. No debe ser usado en cerebro, meninges y oído perforado. Evítese el contacto con los ojos y mucosas. Produce manchas oscuras en contacto con textiles.

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 uso de la materia prima Cloruro de Cetrimonio, el cual es incluido como excipiente en la formulación como Surfactante en el producto de la referencia, pero este se podría considerar como un principio activo también debido a su función antiséptica y desinfectante potenciando la acción del principio activo principal Clorhexidina Gluconato.

Conceptuar si en las concentraciones utilizadas tiene estas propiedades farmacológicas o si por el contrario estas no contribuirán en la acción antiséptica de la Clorhexidina

Gluconato. Tener en cuenta que el Cloruro de Cetrimonio es similar al Bromuro de Cetrimonio y a otras sales de amonio cuaternario (Cloruro de Cetilpiridinio, Bromuro de Benzalconio, Cetrimida) las cuales están como principios activos en otros productos ya aceptados por el INVIMA. En caso de que efectivamente el Cloruro de Cetrimonio sea considerado como principio activo, incluir en norma farmacológica la combinación y establecer las Indicaciones, contraindicaciones, advertencias y condición de venta del producto.

Las solicitadas por el titular actualmente son las siguientes:

- Jabón quirúrgico antiséptico de uso externo.
- Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad al producto. No debe ser usado en cerebro, meninges y oído perforado. Evítese el contacto con los ojos y mucosas.
- Condición de Venta: Venta libre.

La formulación del producto es la siguiente: Por cada 100 mL contiene: Principio activo: Clorhexidina Gluconato :4,0 g, Excipientes: Cloruro de Cetrimonio: 0, 9 g ; Alcohol Etílico: 3,8 mL ; Cocoamida: 10 g ; Isosteamidopropil morfolina lactato: 3, 5 g ; Esencia de Hidrolimon: 0, 05 g ; Ácido Cítrico: 0, 01 g ; Color Azorrubina 0, 001 g ; Agua purificada csp 100 mL

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera adecuada la formulación propuesta por el interesado, tanto en sus indicaciones como en las características y funciones de sus componentes.

3.11.4. SOFOSBUVIR

Radicado : 16027667
Fecha : 18/03/2016

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la inclusión del medicamento Sofosbuvir, en el listado de Medicamentos Vitales No Disponibles, medicamento que en combinación con otros agentes antivirales de acción directa disponibles en la actualidad, logra tasas de curación superiores al 90%, incluso en escenarios aun no satisfechos con los esquemas aprobados.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, evidencia que el producto solicitado no cumple con los criterios del Decreto 481 de 2004 ya que

tiene sustitutos en el mercado, (no es indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes). Por lo anterior la Sala no lo incluye en el listado de Medicamentos Vitales No disponibles

3.12. ACLARACIONES

3.12.1. HEXAXIM®

Expediente : 20072153
 Radicado : 2013142346
 Fecha : 2014/12/04
 Interesado : Sanofi Pasteur S.A.

Composición:

Toxoide diftérico purificado 12,00000 æg cada dosis 0,5ml
 Toxoide tetánico purificado 12,00000 æg cada dosis 0,5ml
 Antígenos de bordetella pertusis: toxoide pertusico 12,00000 æg cada dosis 0,5ml
 Antígenos de bordetella pertusis: hemaglutinina filamentosa 12,00000 æg cada dosis 0,5ml
 Virus de poliomielitis inactivado tipo 1 (mahoney) 12,00000 æg cada dosis 0,5ml
 Virus de poliomielitis inactivado tipo 2 (mef-1) 12,00000 æg cada dosis 0,5ml
 Virus de poliomielitis inactivado tipo 3 (saukett) 12,00000 æg cada dosis 0,5ml
 Antígeno de superficie de hepatitis b 12,00000 æg cada dosis 0,5ml
 Polisacárido de haemophilus influenzae tipo b (conjugada a proteína tetánica (prpt) 22 - 36 mcg) 12,00000 æg cada dosis 0,5ml

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Hexaxim es una vacuna. Hexaxim ayuda a proteger contra la difteria, contra la tos ferina, contra la Hepatitis B, contra la poliomielitis y contra enfermedades graves provocadas por el haemophilus influenzae de tipo b. Hexaxim se administra a niños desde las seis semanas de edad.

Contraindicaciones: No use Hexaxim si su hijo/a:

Ha tenido una reacción alérgica (hipersensibilidad):

- A una vacuna antidiftérica, antitetánica, contra la tos ferina (cualquier vacuna que proteja contra la tos ferina), contra la hepatitis B, anti poliomiéltica o contra HIB.
- A cualquiera de los otros ingredientes indicados en la sección composición.

Tiene una temperatura moderada o alta o una enfermedad aguda (fiebre, dolor de garganta, tos, resfriado, gripe, etc.) Es posible que la vacunación con Hexaxim deba ser pospuesta hasta que su hijo/a se sienta mejor.

Ha padecido encefalopatía (lesiones cerebrales) en los 7 días siguientes a una dosis de una vacuna contra la tos ferina (acelular o de célula entera).

Sufre de una afección progresiva o enfermedad grave que afecte el cerebro (trastorno neurológico progresivo, encefalopatía progresiva) y el sistema nervioso o sufre de epilepsia no controlada.

Precauciones y advertencias:

Precauciones especiales de uso: Informe a su médico antes de la vacunación si su hijo/a:

- Es alérgico/a (hipersensible) al glutaraldehído, formaldehído, neomicina, estreptomina o polimixina b, dado que estas sustancias se usan durante el proceso de fabricación. Sigue un tratamiento que suprime sus defensas inmunitarias o si su hijo/a presenta una inmunodeficiencia: en estos casos, la respuesta inmunitaria a la vacuna puede verse disminuida. Por lo tanto, se recomienda esperar hasta el final del tratamiento o de la enfermedad para vacunar.

Sin embargo, la vacunación de los sujetos que presentan una inmunosupresión crónica, como una infección por el VIH, está recomendada incluso si la respuesta inmune puede ser limitada.

- Sufre de deficiencia renal crónica (enfermedad de los riñones).
- Si su hijo ha presentado síndrome de Guillain-Barre (sensibilidad anormal, parálisis) o neuropatía del plexo braquial (parálisis, dolor difuso en brazo y hombro) tras la inyección de una vacuna que contenía toxoide tetánico (vacuna contra el tétanos), la decisión de administrar de nuevo una vacuna que contenga toxoide tetánico, en este caso, deberá ser evaluada por el médico, sufre de esclerosis múltiple (incluyendo trastornos visuales, hormigueo, parálisis facial, adormecimiento o debilidad de los músculos, problemas de coordinación y equilibrio). Su médico evaluará el beneficio potencial que ofrece la vacunación.
- Tiene algún problema con la sangre que provoque fácilmente amoratamiento o sangrado por largo tiempo tras pequeños cortes. El médico le aconsejará si su hijo/a debe recibir o no Hexaxim.

Si se informa alguno de los eventos siguientes asociados cronológicamente con la administración de la vacuna, deberá evaluarse cuidadosamente la decisión de administrar otras dosis de vacuna que contengan un componente pertusico:

- Fiebre, temperatura de 40 o c o más en las 48 horas siguientes, sin ninguna otra causa que la justifique.
- Sincope o estado similar al shock con algún episodio de hipotonía hiporreactividad (disminución de energía) en las 48 horas siguientes a la vacunación.
- Llanto persistente e inconsolable más de 3 horas de duración, que aparece en las 48 horas siguientes a la vacunación.
- Convulsiones con o sin fiebre, que aparecen en los 3 días siguientes a la vacunación.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la SEMPB de la Comisión Revisora aclarar la formulación del producto Hexaxim® con expediente 20072153, en el sentido de modificar el contenido de proteína tetánica conjugada a 22-36mcg, el cual por error de cálculo se hizo inicialmente sobre la base de 10mcg de polisacárido de *Haemophilus influenzae* tipo B y no 12 mcg que era el real.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara los conceptos emitidos mediante Acta No. 46 de 2012, numeral 3.1.3.11., y Acta No. 14 de 2013, numeral 3.12.10., en el sentido de indicar que la composición es la siguiente y no como aparece en las actas mencionadas:
Composición: Cada 0.5 mL contiene:

Toxoide diftérico purificado 20 UI
Toxoide tetánico purificado 40 UI
Antígenos de bordetella pertusis: toxoide pertusico 25 µg
Antígenos de bordetella pertusis: hemaglutinina filamentosa 25 µg
Virus de poliomeilitis inactivado tipo 1 (mahoney) 40 U
Virus de poliomeilitis inactivado tipo 2 (mef-1) 8 U
Virus de poliomeilitis inactivado tipo 3 (saukett) 32 U
Antígeno de superficie de hepatitis b 10 µg
Polisacárido de *Haemophilus influenzae* tipo b (conjugada a proteína tetánica (prpt) 22 - 36 mcg) 12 µg

3.12.2. BUSCAPINA G

Expediente : 20089674
 Radicado : 2015021380

Fecha : 2015/02/24
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios Medicamentos

Composición: Butilbromuro de hioscina 10,00000 mg grageas

Forma farmacéutica: Tableta cubierta (Gragea)

Indicaciones: Antiespasmódico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, hipertrofia prostática, glaucoma, íleo paralítico o estenosis pilórica, adminístrese con precaución a pacientes con taquicardia.

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 aclarar la posología recomendada para el producto de la referencia.

Esto debido a que al preguntar por medio de auto al interesado en donde fue aprobada la posología que está incluida en los artes para el producto, este respondió que la Comisión Revisora en el acta 24 de 2011 numeral 3.14.38 recomendó Información para prescribir para un producto de la misma concentración en la cual está incluida esta posología (el producto mencionado pertenece al mismo titular).

Pero revisando el Martindale 36 edición, folio 1735 en este se recomienda la siguiente dosis: "Niños de 6 a 12 años se pueden administrar 10 mg tres veces al día por vía oral para los espasmos gastrointestinales"

Y en los artes del producto y la información para prescribir que se refiere el interesado se indica: "Niños mayores de 6 años 1 - 2 grageas de 10 mg de 3 a 5 veces al día"

Una dosis sumamente más alta que la recomendada por la literatura oficial.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la Dosificación para el producto de la referencia corresponde a:

Dosificación: 1 gragea 3 veces al día y se debe corregir en los artes, inserto e información para prescribir.

3.12.3. LIPOGRAS

Expediente : 20075572

Radicado : 2015057913/15100866/2016015660
 Fecha : 10/02/2016
 Interesado : Novamed S.A.

El interesado presenta alcance al radicado 2015057913 en el sentido de dar respuesta al Acta No. 23 de 2015, numeral 3.12.5., para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 23 de 2015, numeral 3.12.5, en el sentido de recomendar aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada cápsula contiene 0.06 g de orlistat

Forma farmacéutica: Cápsula dura con contenido líquido

Indicaciones: Tratamiento a largo plazo, junto con una dieta hipocalórica moderada, de pacientes obesos o con sobrepeso, incluidos los que presentan factores de riesgo asociados a la obesidad como aquellos pacientes con diabetes tipo 2 que reciben tratamiento antidiabético.

Contraindicaciones: Pacientes con síndrome de malabsorción crónica, así como los que presentan hipersensibilidad conocida al orlistat o a cualquiera de los componentes de la cápsula. Embarazo, colestasis.

Precauciones y Advertencias: Raramente se ha presentado casos de compromiso hepático severo. Contacte a su médico en caso de presentar sensación de picazón, ojos y/o piel amarilla, orina oscura, pérdida del apetito o deposiciones de color claro.

Reacciones adversas:

La mayoría de las reacciones adversas son de origen gastrointestinal, debidos a la acción del orlistat de impedir la absorción de las grasas ingeridas. Estas reacciones pueden ser manchas oleosas, flatulencias con evacuación fecal, urgencia fecal, heces grasas u oleosas, evacuación oleosa, aumento de las deposiciones e incontinencia fecal. Estos efectos se pueden minimizar al disminuir el consumo de alimentos ricos en grasas. Estas reacciones digestivas son en general leves y pasajeras, pueden aparecer en los primeros tres meses del tratamiento y la mayoría de los enfermos experimenta sólo un episodio. En estudios post-comercialización (Fase IV) se ha documentado la aparición de incrementos en las transaminasas hepáticas y en la fosfatasa alcalina, así como

falla hepática, algunos de estos casos requirieron de trasplante hepático o terminaron con la muerte del paciente. Se han reportado también algunos casos de hipersensibilidad, los signos y los síntomas de estos incluyeron prurito, erupción cutánea, angioedema, broncoespasmo y anafilaxis; se han reportado unos casos raros de erupción bullosa. En un grupo de pacientes a riesgo de presentar trastornos de la función renal, se encontró un aumento de nefropatía aguda por oxalato. Se han reportado casos aislados de pancreatitis en pacientes que se encontraban recibiendo Orlistat, sin que se haya encontrado alguna relación causal o fisiopatológica. También se ha reportado sangrado intestinal bajo en pacientes recibiendo Orlistat.

Interacciones: Amiodarona: El orlistat puede disminuir la absorción de la amiodarona alterando las concentraciones plasmáticas de esta y su efecto clínico. Ciclosporina: La coadministración con ciclosporina puede disminuir los niveles plasmáticos de ciclosporina, por tanto se recomienda administrar la dosis dos horas antes ó después de orlistat. Levotiroxina: Se ha reportado la aparición de hipotiroidismo en pacientes tratados con Levotiroxina y Orlistat de manera simultánea; en caso de requerir el uso concomitante de estos dos fármacos se recomienda administrarlos con al menos cuatro horas de intervalo, además se deben monitorear los niveles de hormona tiroidea y realizar los ajustes de la dosis de Levotiroxina que sean necesarios. Vitaminas Liposolubles: Orlistat puede disminuir la absorción de las vitaminas liposolubles (A, D, E, K). Warfarina: El orlistat puede alterar la absorción de vitamina K, los pacientes en tratamiento con anticoagulantes coumarínicos como la Warfarina deben ser monitorizados para ajustes de la dosis.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos y mayores de 18 años: La dosificación es una cápsula de 60 mg, con cada comida principal, con la alimentación ó hasta una hora después. Si no se come ó no contiene grasa una comida, puede omitirse la dosis.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.2.5.0.N10

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

3.12.4. RADICADO 16030079

Fecha : 30/03/2016
Interesado : Procaps S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar en cuanto si el concepto emitido en el Acta No. 04 de 2016, numeral 3.11.5, incluye el IFA Levonorgestrel en una concentración de 0.75 mg y por cuanto se encuentra incluido en el listado de Medicamentos de venta libre – OTC, puesto que el producto con número de expediente 19989785 posee la concentración mencionada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 04 de 2016, numeral 3.11.5., en el sentido de incluir en el listado en el Listado de Medicamentos de Venta Libre – OTC al producto Levonorgestrel tableta 0.75 mg

3.12.5. COAGIL VII®

Radicado : 16035526
Fecha : 12/04/2016
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora indica que los siguientes radicados: 15102343 del 30/09/2015, 15103045 del 01/10/2015, 15109424 del 15/10/2015, 15113972 del 27/10/2015, 15085788 del 21/08/2015, 15128985 del 04/12/2015 y 16035526 del 12/04/2016, fueron conceptuados mediante Acta No. 04 de 2016, numeral 3.10.3., en el sentido de indicar que los siguientes radicados.

3.12.6. LOXONIN

Expediente: 20089378
Radicado: 2015018403

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 07 del 2015, numeral 3.1.1.5., en el sentido de indicar que la composición del producto es la siguiente y no como se encuentra en el acta mencionada:

Composición: Cada tableta contiene ioxoprofen sódico dihidratado 68.1 mg equivalente a ioxoprofen sódico anhidro 60 mg.

3.12.7. CLIANE®

Expediente : 204063
Radicado : 2015158952
Interesado : Bayer S.A.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que el interesado de la solicitud a la modificación corresponde a Bayer S.A. y no como aparece en el Acta No. 06 de 2016, numeral 3.13.15.

3.12.8. HYDROXYUREA

Expediente : 19901625
Radicado : 2015132769

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora presenta corrección de tipeo en el concepto emitido mediante Acta No. 27 de 2015, numeral 3.3.5., quedando:

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de la leucemia mielocítica crónica resistente, melanoma y carcinoma del ovario recurrente metastásico inoperable. Terapia concomitante a la irradiación en el control local del Carcinoma Primario de Células Escamosas de Cabeza y Cuello, excluyendo el labio. Tratamiento de la Trombocitemia Esencial y de la Policitemia Vera. Tratamiento de la Anemia de Células Falciformes en pacientes que presentan más de 3 crisis dolorosas secundarias al año

3.12.9. HEPAVAX - GENE TF® 10 µg HEPAVAX - GENE TF® 20 µg

Expediente: 19955184/19955183
Radicado: 2015027515

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 10 del 2015,

numeral 3.1.3.7., en el sentido de indicar que el concepto del acta mencionada aplica para los productos Hepavax-Gene TF® 10 µg Expediente: 19955184 y Hepavax-Gene TF® 20 µg Expediente: 19955183

3.12.10. LEVONORGESTREL

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 04 de 2016, numeral 3.11.5., en el sentido de conceptuar la dosificación del producto Levonorgestrel Presentación sólida de 1,5mg quedando así:

Dosificación:

Un comprimido en dosis única. Debe tomarse el comprimido lo antes posible para mejorar la eficacia, durante las primeras 12 horas y no más tarde de las 72 horas (tres días) después de relaciones sexuales sin protección. Puede tomarse en cualquier momento del ciclo menstrual. Si se produce vómito durante las 3 primeras horas posteriores a la ingestión del comprimido, debe tomarse otro comprimido inmediatamente.

Después de utilizar la anticoncepción oral de urgencia, se recomienda utilizar un método anticonceptivo de barrera (preservativo, espermicida, capuchón cervical) hasta que comience el siguiente ciclo menstrual.

El uso de la anticoncepción de emergencia no constituye una contraindicación de la utilización continua de un método anticonceptivo hormonal ordinario.

Población pediátrica: No se recomienda el uso en niñas. Los datos disponibles en menores de 16 años son limitados.

Embarazo: no debe administrarse a mujeres embarazadas. Su administración no interrumpirá el embarazo. En el caso de que el embarazo continúe, los limitados datos epidemiológicos de que se dispone no indican efectos adversos sobre el feto, no obstante, no existen datos clínicos sobre las consecuencias potenciales si se toman dosis mayores de 1,5 mg de levonorgestrel.

Lactancia: Levonorgestrel se excreta con la leche materna. La exposición potencial del lactante a levonorgestrel puede reducirse si la mujer toma el comprimido inmediatamente después de una toma y evita la lactancia tras la administración de levonorgestrel.

Para dar cumplimiento al artículo 15 de la Resolución 2014033531 de 2014 se deja constancia en la presente acta que los asuntos relacionados del numeral 3.1. al 3.12, 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 surtirse al interior de dicha Dependencia.

Siendo las 16:00 del día 22 de abril de 2016, 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

MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL
Secretaria Ejecutiva SEMPB Comisión Revisora

LUZ HELENA FRANCO CHAPARRO
Secretaria Técnico de la Sala Especializada de Medicamentos
y Productos Biológicos de la Comisión Revisora