



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 51

SESIÓN EXTRA ORDINARIA – PRESENCIAL

02 DE DICIEMBRE DE 2013

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

No aplica
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO.
 - 3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO.
 - 3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN.
 - 3.1.5. NUEVA FORMA FARMACÉUTICA.

DESARROLLO ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM

Siendo el 02 de diciembre a 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

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Dr. Jesualdo Fuentes González
Dra. Olga Clemencia Buriticá Arboleda
Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
Dra. Lucía del Rosario Arteaga de García
Mayra Alejandra Gómez Leal
Secretaria Ejecutiva de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos
Biológicos

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

No aplica

3. TEMAS A TRATAR

3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO.

3.1.1.1. **FORXIGA[®] 5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS FORXIGA[®] 10 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Expediente : 20067183
Radicado : 2013106949
Fecha : 20/09/2013
Interesado : Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A
Fabricante : Bristol-Myers Squibb Manufacturing Company

Composición:

- Cada comprimido de 5 mg contiene:
6.15 mg de dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 5 mg de dapagliflozina.
- Cada comprimido de 10 mg contiene:
12.3 mg de dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 10 mg de dapagliflozina.

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos.

Indicaciones:

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Monoterapia: Forxiga® está indicado, en complemento de la dieta y del ejercicio, para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2.

Adición al tratamiento con otros fármacos: Forxiga® está indicado para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 al usarse en combinación con la metformina, con una tiazolidinediona, una sulfonilurea, un inhibidor de la DPP4 (con o sin metformina), o con insulina (sola o combinada hasta con dos antidiabéticos orales), cuando el tratamiento existente, solo o junto con una dieta y ejercicio, no permiten un control glucémico adecuado.

Tratamiento combinado inicial: Forxiga® está indicado como tratamiento inicial al combinarse con la metformina, en complemento de una dieta y ejercicio, para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2, cuando resulta adecuada la administración de una asociación de dapagliflozina y metformina.

Contraindicaciones: Forxiga® está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias: Forxiga® no debe usarse en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (VFGe continuamente < 45 ml/min/1.73 m² o una DEPCr continuamente < 60 ml/min) o nefropatía terminal (NPT).

Se debe evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con Forxiga® y luego periódicamente durante el mismo. Forxiga® no se ha investigado en pacientes con insuficiencia renal grave (VFGe < 30 ml/min/1.73 m²) o con nefropatía terminal, por lo que no debe usarse en esta población.

En los pacientes que desarrollan hipovolemia, debe considerarse la interrupción temporal de Forxiga®.

La insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, causan hipoglucemia. En consecuencia, en caso de coadministración con Forxiga®, puede ser necesario reducir la dosis de insulina o del secretagogo de insulina. Forxiga® no debe usarse durante el segundo y tercer trimestres del embarazo. No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con Forxiga® en mujeres embarazadas. Si se detecta un embarazo, debe suspenderse el tratamiento con Forxiga®.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Las mujeres que amamantan no deben usar Forxiga®.

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Forxiga® en pacientes pediátricos.

No se recomienda ningún ajuste de la dosis en función de la edad.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis recomendada de Forxiga® es de 10 mg una vez al día y puede tomarse a cualquier hora del día independientemente del horario de las comidas.

Monoterapia y adición al tratamiento con otros fármacos.

La dosis recomendada de Forxiga® es de 10 mg una vez al día administrada en monoterapia o añadida al tratamiento con metformina, una tiazolidinediona, una sulfonilurea, un inhibidor de la DPP4 (con o sin metformina) o insulina (asociada o no con un tratamiento antidiabético oral que puede ser una biterapia de metformina + insulina o una triterapia de metformina + una sulfonilurea + insulina).

Tratamiento combinado inicial

En el marco de un tratamiento combinado inicial, la dosis inicial recomendada es de 10 mg de Forxiga® + 500 mg de metformina una vez al día. En los pacientes cuyo control glucémico sigue siendo inadecuado con esta dosis, puede aumentarse la dosis de metformina conforme a la información de prescripción local aprobada.

Vía de Administración: Oral.

Interacciones: El metabolismo de la dapagliflozina consiste básicamente en glucuronidación dependiente de la UGT1A9. Su principal metabolito, el 3-O-glucurónido de dapagliflozina, no es un inhibidor del SGLT2.

En estudios in vitro, la dapagliflozina y el 3-O-glucurónido de dapagliflozina no inhibieron las enzimas CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A4 y no indujeron las enzimas CYP 1A2, 2B6 o 3A4. En consecuencia, se prevé que la dapagliflozina no alterará la depuración metabólica de los fármacos coadministrados cuyo metabolismo depende de dichas enzimas y que los fármacos coadministrados que inhiben o inducen dichas enzimas tampoco

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

alterarán la depuración metabólica de la dapagliflozina. La dapagliflozina es un sustrato débil del transportador activo de glucoproteína P (P-gp), mientras que el 3-O-glucurónido de dapagliflozina es un sustrato del transportador activo OAT3.51 Ni la dapagliflozina ni el 3-O-glucurónido de dapagliflozina inhibieron de manera significativa los transportadores activos P-gp, OCT2, OAT1 u OAT3. De manera general, es improbable que la dapagliflozina afecte la farmacocinética de fármacos coadministrados que sean sustratos de los transportadores P-gp, OCT2, OAT1 u OAT3.

Efectos Adversos: Experiencia adquirida durante los estudios clínicos.

Se utilizaron dos grupos importantes de pacientes para evaluar las reacciones con Forxiga® 10 mg versus control, un grupo de estudios placebo-controlados y un grupo más grande de estudios activo- y placebo-controlados.
Estudios placebo-controlados.

El primero es un grupo pre-especificado de pacientes de 13 estudios a corto plazo, placebo-controlados, usados para evaluar y presentar todos los datos de seguridad diferentes a enfermedades malignas, pruebas hepáticas e hipoglucemia (evaluadas por estudio individual). Este grupo incluyó los estudios de monoterapia, varios estudios adicionales (metformina, sulfonilúrea, pioglitazona, inhibidor de DPP4, insulina, y dos estudios con una combinación de terapias adicionales), y una combinación inicial con el estudio de metformina. A través de estos 13 estudios, 2360 pacientes recibieron tratamiento una vez al día con Forxiga® 10 mg y 2295 fueron tratados con placebo (como monoterapia o en combinación con otros tratamientos antidiabéticos).

Estos 13 estudios proveen una duración media de exposición de 22 semanas. La edad promedio de la población era de 59 años y 4% era mayor de 75 años. Cincuenta y ocho por ciento (58%) de la población era de sexo masculino; 84% era de raza blanca, 9% asiática y 3% de raza negra o afroamericana. En el nivel basal, la población había tenido diabetes por 9 años, la HbA1c media era de 8.2%, y la función renal era normal o estaba ligeramente alterada en 88% de los pacientes, y moderadamente alterada en el 11%.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Estudios activo- y placebo-controlados.

El segundo es un grupo de pacientes de 21 estudios activo- y placebo-controlados, usados para evaluar y presentar datos de enfermedades malignas y pruebas hepáticas. En este grupo, 5936 pacientes fueron tratados con Forxiga® y 3403 recibieron control (como monoterapia o en combinación con otros tratamientos antidiabéticos).

Estos 21 estudios proveen una duración media de exposición a Forxiga® 10 mg de 55 semanas (6247 pacientes-años). A través de ambos grupos de tratamiento, la edad promedio de la población era de 58 años y 3.5% era mayor de 75 años. Cincuenta y seis por ciento (56%) de la población era de sexo masculino; 77% era de raza blanca, 16% asiática, y 4% de raza negra o afroamericana. En el nivel basal, la población había tenido diabetes durante un promedio de 7 años, 34% de los pacientes tenía historia de enfermedad cardiovascular, la HbA1c media era de 8.2%, y la función renal basal era normal o ligeramente alterada en 89% de los pacientes, y moderadamente alterada en 11% de los pacientes.

Adicionalmente, Forxiga® 5 mg fue evaluado en un grupo de 12 estudios a corto plazo, placebo-controlados, que incluyeron 1145 pacientes tratados con Forxiga® 5 mg como monoterapia o en combinación con otro tratamiento antidiabético (exposición media = 22 semanas) y 1393 pacientes tratados con placebo como monoterapia o en combinación con otro tratamiento antidiabético (exposición media = 21 semanas). Todos los datos de seguridad presentados para Forxiga® 5 mg provienen de este grupo.

La incidencia global de eventos adversos para el grupo de 13 estudios a corto plazo, placebo-controlados (tratamiento a corto plazo) en pacientes tratados con Forxiga® 10 mg fue de 60.0% comparada con 55.7% para el grupo placebo. La discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos en pacientes que recibieron Forxiga® 10 mg fue de 4.3% comparada con 3.6% para el grupo placebo. Los eventos más comúnmente reportados que condujeron a discontinuación y que fueron reportados por lo menos en 3 pacientes tratados con Forxiga® 10 mg fueron daño renal (0.8%), disminución en la depuración de creatinina (0.6%), aumento en la creatinina sérica (0.3%), infecciones del tracto urinario (0.2%), e infección micótica vulvovaginal (0.1%).

En la Tabla 1 se muestran las reacciones adversas en este análisis agrupado de 13 estudios placebo-controlados (independientemente de la evaluación de

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

causalidad por el investigador) reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con Forxiga® 10 mg, y con una frecuencia $\geq 1\%$ que en los pacientes tratados con placebo.

Tabla 1: Reacciones adversas (independientemente de la evaluación de causalidad por el investigador) en estudios placebo-Controlados, reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con Forxiga® 10 mg, y con una frecuencia $\geq 1\%$ que en los pacientes tratados con placebo (excluyendo hipoglucemia)^{*,†}

Clase de sistema orgánico Término preferido	FORXIGA® 10 mg N=2360
Infecciones e infestaciones Infección genital [‡]	Frecuente
Infecciones e infestaciones Infección del tracto urinario [§]	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo Dolor de espalda	Frecuente
Trastornos del metabolismo y la nutrición Poliuria	Frecuente

* Los 13 estudios placebo-controlados incluyeron 3 sobre la monoterapia, 1 sobre el tratamiento combinado inicial con metformina, 2 sobre la adición al tratamiento con metformina, 2 sobre la adición al tratamiento con insulina, 1 sobre la adición al tratamiento con pioglitazona, 1 sobre la adición al tratamiento con sitagliptina, 1 sobre la adición al tratamiento con glimepirida, y 2 estudios con terapia combinada adicional. La Tabla muestra datos hasta de 24 semanas (corto plazo) independientemente del tratamiento de rescate glucémico.

‡ La infección genital incluye los siguientes términos preferidos, enumerados en orden de frecuencia reportada: infección micótica vulvovaginal, balanitis, infección vaginal, infección fungosa genital, infección genital, candidiasis vulvovaginal, balanitis causada por cándida, vulvovaginitis, candidiasis genital, vulvitis, balanopostitis, infección genital masculina, infección del tracto genitourinario, absceso peneano, infección peneana, postitis, absceso vulvar, y vaginitis bacteriana.

§ La infección del tracto urinario incluye los siguientes términos preferidos, enumerados en orden de frecuencia reportada: infección del tracto urinario,

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

cistitis, infección del tracto urinario por Escherichia, infección del tracto genitourinario, pielonefritis, trigonitis, uretritis, infección renal, y prostatitis.

¶ Poliuria incluye los términos preferidos, enumerados en orden de frecuencia reportada: polaquiuria, poliuria, aumento de la producción de orina.

A continuación se describen, por cada régimen terapéutico, las demás reacciones adversas notificadas en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con 10 mg de Forxiga®, con una incidencia $\geq 1\%$ mayor que en los pacientes tratados con un placebo o con el fármaco de referencia, y que se observaron en al menos 3 pacientes o más del grupo tratado con 10 mg de Forxiga®, independientemente de la relación causal evaluada por el investigador.

Estudios sobre la adición de la dapagliflozina al tratamiento con metformina: cefalea (Forxiga® 10 mg: 5.3%; placebo: 3.1%).

Estudios sobre la adición de la dapagliflozina al tratamiento con una tiazolidinediona: rinofaringitis (Forxiga® 10 mg: 7.9%; placebo: 3.6%), diarrea (Forxiga® 10 mg: 6.4%; placebo: 4.3%).

Hipovolemia

Se reportaron eventos relacionados con depleción de volumen (incluyendo reportes de deshidratación, hipovolemia o hipotensión) en 1.1% y 0.7% de los pacientes que recibieron Forxiga® 10 mg y placebo, respectivamente, en el grupo de 13 estudios a corto plazo, placebo-controlados. Ocurrieron eventos graves en $\leq 0.2\%$ de los pacientes a través de los 21 estudios activo- y placebo-controlados, y fueron equilibrados entre Forxiga® 10 mg y el comparador. En el análisis de subgrupo de pacientes que estaban tomando diuréticos de asa, o con edad ≥ 65 años en el grupo de 13 estudios placebo-controlados, la proporción de pacientes con eventos relacionados con depleción de volumen fue ligeramente más alta en aquellos tratados con Forxiga® 10 mg que en quienes recibieron placebo (eventos en pacientes que estaban tomando diuréticos de asas: 2.5% vs. 1.5%; eventos en pacientes ≥ 65 años de edad: 1.7% vs. 0.8%, respectivamente).

Se reportaron eventos relacionados con depleción de volumen en 0.6% de los pacientes que recibieron Forxiga® 5 mg comparados con 0.4% de quienes recibieron placebo en el grupo de 12 estudios a corto plazo, placebo-

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

controlados. Ningún paciente que estaba tomando diurético de asa y sólo 1 paciente ≥ 65 años de edad (0.5%) tuvo un evento relacionado con depleción de volumen durante el tratamiento con Forxiga® 5 mg comparado con 1 paciente que estaba recibiendo diurético de asa (1.8%) y 1 paciente ≥ 65 años de edad (0.4%) tratado con placebo

Adicionalmente, en el subgrupo de pacientes con daño renal moderado, con VFGe ≥ 45 a < 60 mL/min/1.73m², la proporción de pacientes con eventos relacionados con depleción de volumen fue más alta en pacientes con Forxiga® 10 mg (4.7%) y Forxiga® 5 mg (2.3%) que en aquellos tratados con placebo (1.4%).

Infecciones genitales

En el grupo de 13 estudios controlados con placebo a corto plazo se notificaron infecciones genitales en el 5.5% y el 0.6% de los pacientes tratados con 10 mg de Forxiga® y con un placebo, respectivamente. Todas las infecciones genitales notificadas en pacientes tratados con 10 mg de Forxiga® fueron de intensidad leve a moderada. La mayoría de las infecciones genitales respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y sólo en raras ocasiones provocaron el retiro del paciente del estudio (Forxiga® 10 mg: 0.2%; placebo: 0%). Las infecciones fueron más frecuentes en las mujeres (Forxiga® 10 mg: 8.4%; placebo: 1.2%) que en los varones (Forxiga® 10 mg: 3.4%; placebo: 0.2%). Las infecciones genitales notificadas con mayor frecuencia consistieron en micosis vulvovaginales en mujeres, y en balanitis en los varones.

En 9 de los 13 estudios del grupo placebo-controlado, con tratamiento a largo plazo se tuvieron datos disponibles. Para este grupo a corto plazo más el grupo a largo plazo placebo-controlado (duración media del tratamiento: 439.5 días con 10 mg de Forxiga® y 419.0 días con el placebo), las proporciones de pacientes con infecciones genitales fueron del 7.7% (156/2026) con el grupo de Forxiga® 10 mg y del 1.0% (19/1956) con el grupo placebo. De los 156 pacientes tratados con 10 mg de Forxiga® que desarrollaron una infección, 106 (67.9%) sólo tuvieron un episodio infeccioso y 17 (10.9%) tres o más. De los 19 pacientes tratados con un placebo que presentaron una infección, 17 (89.5%) tuvieron un solo episodio infeccioso y ninguno tres o más.

En el grupo de 13 estudios a corto plazo, placebo-controlados, los pacientes con antecedentes de infecciones genitales recurrentes tuvieron una mayor

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

probabilidad de contraer una infección genital durante el estudio (33.3% de los pacientes con antecedentes infecciosos tratados con 10 mg de Forxiga® y 9.5% con el placebo) que los pacientes que no tenían una historia de infección (Forxiga® 10 mg: 5.2%; placebo: 0.5%).

Globalmente, los tratamientos con 5 mg y 10 mg de Forxiga® fueron similares.

Infecciones urinarias

Se reportaron eventos de infecciones urinarias en 4.7% y 3.5% de los pacientes que recibieron Forxiga® 10 mg y placebo, respectivamente, en el grupo de 13 estudios a corto plazo, placebo-controlados. La mayoría de las infecciones urinarias de los pacientes tratados con 10 mg de Forxiga® fueron de intensidad leve a moderada. La mayoría de los pacientes respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y las infecciones urinarias sólo provocaron la retirada del paciente del estudio en raras ocasiones (FORXIGA® 10 mg: 0.2%; placebo: 0.1%). Las infecciones fueron más frecuentes en las mujeres (Forxiga® 10 mg: 8.5%; placebo: 6.7%) que en los varones (Forxiga® 10 mg: 1.8%; placebo: 1.3%).

En 9 de los 13 estudios en el grupo placebo-controlado, estuvieron disponibles datos de tratamiento a largo plazo. Para este análisis combinado de los estudios controlados con placebo a corto plazo y a largo plazo (duración media del tratamiento: 439.5 días con Forxiga® 10 mg y 419.0 días con el placebo), las proporciones de pacientes que contrajeron infecciones urinarias fueron del 8.6% (174/2026) con el grupo de Forxiga® 10 mg y del 6.2% (121/1956) con el grupo placebo. De los 174 pacientes tratados con 10 mg de Forxiga® que contrajeron una infección, 135 (77.6%) tuvieron un solo episodio infeccioso y 11 (6.3%) tuvieron tres o más. De los 121 pacientes tratados con un placebo que contrajeron una infección, 94 (77.7%) tuvieron un solo episodio infeccioso y 12 (9.9%) tuvieron tres o más.

En el grupo de 13 estudios a corto plazo, placebo-controlados, los pacientes con antecedentes de infecciones urinarias recurrentes tuvieron una mayor probabilidad de contraer una infección urinaria durante el estudio (6.0% de los pacientes con antecedentes infecciosos tratados con 10 mg de Forxiga® y 5.9% con el placebo) que los pacientes sin una historia de infección (Forxiga® 10 mg: 4.4%; placebo: 3.0%).⁹⁷

Globalmente, los tratamientos con 5 mg y 10 mg de Forxiga® fueron similares.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Hipoglucemia

La frecuencia de hipoglucemia dependió del tipo de terapia de fondo usada en cada estudio. Los estudios de Forxiga® adicionado a sulfonilúrea o como una adición a insulino terapia tuvo índices de hipoglucemia con el tratamiento con Forxiga® más altos que con el tratamiento con placebo

En estudios con Forxiga® usado como monoterapia, adicionado a metformina, adicionado a pioglitazona, y combinación inicial con metformina hasta por 102 semanas, no se produjeron reportes de episodios de hipoglucemia mayor. En un estudio de Forxiga® 10 mg adicionado a sitagliptina (con o sin metformina) hasta por 48 semanas, se reportó un episodio mayor de hipoglucemia en un paciente tratado con Forxiga® 10 mg más sitagliptina (sin metformina). En estos estudios, la frecuencia de episodios de hipoglucemia menor fue similar (<5%) a través de los grupos de tratamiento, incluyendo el grupo placebo.

En un estudio con Forxiga® 10 mg adicionado a glimepirida hasta por 48 semanas, que también incluyó otras dosis de Forxiga®, se produjo un episodio de hipoglucemia mayor en un paciente tratado con dapagliflozina 2.5 mg más glimepirida. Se reportaron episodios menores de hipoglucemia en 7.9% de los pacientes tratados con Forxiga® 10 mg más glimepirida y 2.1% de los pacientes tratados con placebo más glimepirida.

En un estudio de adición a metformina, que comparó Forxiga® con glipizide hasta por 104 semanas, hubo 3 episodios (0.7%) de hipoglucemia mayor en pacientes tratados con glipizide más metformina, y ninguno en pacientes tratados con Forxiga® más metformina. Se reportaron episodios menores de hipoglucemia en 2.5% de los pacientes tratados con Forxiga® más metformina y 42.4% de los pacientes tratados con glipizide más metformina.

En un estudio de adición a insulina (con o sin 2 agentes antidiabéticos orales adicionales, incluyendo metformina) que comparó Forxiga® 10 mg más insulina con placebo más insulina hasta por 24 semanas, se produjo un episodio (0.5%) de hipoglucemia mayor en un paciente tratado con Forxiga® 10 mg más insulina y 1 (0.5%) episodio en un paciente tratado con placebo más insulina. A la semana 104, se reportaron episodios de hipoglucemia mayor en 1.0% y 0.5% de los pacientes tratados con Forxiga® 10 mg o placebo adicionado a insulina, respectivamente. Se reportaron episodios menores en 40.3% de los pacientes tratados con Forxiga® 10 mg más insulina y en 34% de los pacientes tratados con placebo más insulina hasta por 24 semanas. A la

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

semana 104, se reportaron episodios menores en 53.1% y 41.6% de los pacientes tratados con Forxiga® 10 mg o placebo adicionado a insulina, respectivamente. En dos estudios adicionales que también incluyeron una gran proporción de pacientes que recibieron insulina como terapia de fondo (sola o con uno o más tratamientos antidiabéticos orales), el índice de episodios menores de hipoglucemia también se incrementó en pacientes tratados con Forxiga® 10 mg comparados con aquellos tratados con placebo.

Cáncer

En el grupo de 21 estudios activo- y placebo-controlados, la proporción global de pacientes con tumores malignos o no especificados fue similar entre aquellos tratados con Forxiga® (1.50%) y placebo/comparador (1.50%), y no hubo señales de carcinogenicidad o mutagenicidad en datos de animales. Al considerar los casos de tumores que ocurren en los diferentes sistemas orgánicos, el riesgo relativo asociado con Forxiga® fue superior a 1 para algunos tumores (por ej., vejiga y seno) e inferior a 1 para otros (por ej., sangre y tejido linfático, ovarios, tracto renal). Ni los incrementos ni las reducciones en el riesgo fueron estadísticamente significativos en ninguno de los sistemas orgánicos. Teniendo en cuenta la ausencia de hallazgos de tumores en estudios no clínicos, como también la corta latencia entre la primera exposición al medicamento y el diagnóstico de tumor, se considera improbable una relación causal con ningún tipo de tumor.

Pruebas de la función hepática

En el grupo de 21 estudios activo- y placebo-controlados, no hubo desequilibrio a través de los grupos de tratamiento en la incidencia de elevaciones de la alanina aminotransferasa sérica (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST). Se reportó alanina aminotransferasa (ALT) >3 x ULN en 1.2% de los pacientes tratados con Forxiga® 10 mg y 1.6% tratados con comparador. Se reportó alanina aminotransferasa (ALT) o AST >3 x ULN y bilirrubina >2 x ULN en 7 pacientes (0.1%) que estaban recibiendo cualquiera de las dosis de Forxiga®, 5 pacientes (0.2%) recibiendo Forxiga® 10 mg, y 4 pacientes (0.1%) tratados con comparador.

Seguridad cardiovascular

Se llevó a cabo un meta-análisis de las reacciones cardiovasculares notificadas en los 21 estudios activo- y placebo-controlados y confirmadas por un comité de evaluación independiente. La variable principal fue el tiempo transcurrido hasta el primero de los siguientes acontecimientos: muerte de origen cardiovascular, accidente vascular cerebral, infarto de miocardio y

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

hospitalización debida a angina inestable. La incidencia de acontecimientos incluidos en la variable principal fue del 1.46 por 100 pacientes-años en pacientes tratados con Forxiga® y del 2.14 en pacientes tratados con el comparador, por 100 pacientes-años. La razón de riesgos entre Forxiga® y el fármaco de referencia fue de 0.79 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.58, 1.10). El tratamiento con Forxiga® no se asocia con un aumento del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2.

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 los productos de la referencia:

- Aprobación de la información farmacológica de nueva entidad química.
- Forma farmacéutica.
- Concentración.
- Clasificación como nueva entidad química y protección de los datos de prueba de acuerdo con el Decreto 2085 de 2002.
- Aprobación de indicaciones.
- Aprobación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Aprobación de información para prescribir clave 1-2013. Fecha de preparación de la versión Septiembre de 2013.
- Aprobación de inserto fuente CV.000-804-209.2.0, fecha de revisión del texto 10 de Junio de 2013.

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 indicación:

Composición:

- Cada comprimido de 5 mg contiene:
6.15 mg de dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 5 mg de dapagliflozina.
- Cada comprimido de 10 mg contiene:
12.3 mg de dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 10 mg de dapagliflozina.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos.

Indicación:

- Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.
- Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada con otros medicamentos hipoglicemiantes, incluyendo insulina, cuando éstos junto con la dieta y el ejercicio no proveen adecuado control de glicemia.

Contraindicaciones: Forxiga[®] está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

La Sala considera que el interesado debe incluir en las contraindicaciones: Insuficiencia renal grave, menores de 18 años.

Precauciones y advertencias: Forxiga[®] no debe usarse en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (VFGe continuamente < 45 mL/min/1.73 m² o una DEPCr continuamente < 60 mL/min) o nefropatía terminal (NPT).

Se debe evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con Forxiga[®] y luego periódicamente durante el mismo. Forxiga[®] no se ha investigado en pacientes con insuficiencia renal grave (VFGe < 30 mL/min/1.73 m²) o con nefropatía terminal, por lo que no debe usarse en esta población.

En los pacientes que desarrollan hipovolemia, debe considerarse la interrupción temporal de Forxiga[®].

La insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, causan hipoglucemia. En consecuencia, en caso de coadministración con Forxiga[®], puede ser necesario reducir la dosis de insulina o del secretagogo de insulina. Forxiga[®] no debe usarse durante el segundo y tercer trimestres del embarazo.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con Forxiga[®] en mujeres embarazadas. Si se detecta un embarazo, debe suspenderse el tratamiento con Forxiga[®].

Las mujeres que amamantan no deben usar Forxiga[®].

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Forxiga[®] en pacientes pediátricos.

No se recomienda ningún ajuste de la dosis en función de la edad.

La Sala considera que se debe incluir en el ítem de Advertencias:

- Teniendo en cuenta los problemas de infecciones urinarias que se pueden presentar se recomienda supervisión y monitoreo.
- No se recomienda en pacientes mayores de 75 años por cuanto no hay evidencia suficiente.
- La experiencia en pacientes con falla cardíaca y falla hepática es limitada.
- No se recomienda el uso concomitante con pioglitazona por incremento en el riesgo de cáncer de vejiga.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis recomendada de Forxiga[®] es de 10 mg una vez al día y puede tomarse a cualquier hora del día independientemente del horario de las comidas.

Monoterapia y adición al tratamiento con otros fármacos.

La dosis recomendada de Forxiga[®] es de 10 mg una vez al día administrada en monoterapia o añadida al tratamiento con metformina, una tiazolidinediona, una sulfonilurea, un inhibidor de la DPP4 (con o sin metformina) o insulina (asociada o no con un tratamiento antidiabético oral que puede ser una biterapia de metformina + insulina o una triterapia de metformina + una sulfonilurea + insulina).

Tratamiento combinado inicial.

En el marco de un tratamiento combinado inicial, la dosis inicial recomendada es de 10 mg de Forxiga[®] + 500 mg de metformina una vez al día. En los pacientes cuyo control glucémico sigue siendo inadecuado

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

con esta dosis, puede aumentarse la dosis de metformina conforme a la información de prescripción local aprobada.

Vía de Administración: Oral.

Interacciones: El metabolismo de la dapagliflozina consiste básicamente en glucuronidación dependiente de la UGT1A9. Su principal metabolito, el 3-O-glucurónido de dapagliflozina, no es un inhibidor del SGLT2.

En estudios in vitro, la dapagliflozina y el 3-O-glucurónido de dapagliflozina no inhibieron las enzimas CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A4 y no indujeron las enzimas CYP 1A2, 2B6 o 3A4. En consecuencia, se prevé que la dapagliflozina no alterará la depuración metabólica de los fármacos coadministrados cuyo metabolismo depende de dichas enzimas y que los fármacos coadministrados que inhiben o inducen dichas enzimas tampoco alterarán la depuración metabólica de la dapagliflozina. La dapagliflozina es un sustrato débil del transportador activo de glucoproteína P (P-gp), mientras que el 3-O-glucurónido de dapagliflozina es un sustrato del transportador activo OAT3.51 Ni la dapagliflozina ni el 3-O-glucurónido de dapagliflozina inhibieron de manera significativa los transportadores activos P-gp, OCT2, OAT1 u OAT3. De manera general, es improbable que la dapagliflozina afecte la farmacocinética de fármacos coadministrados que sean sustratos de los transportadores P-gp, OCT2, OAT1 u OAT3.

Efectos Adversos: Experiencia adquirida durante los estudios clínicos.

Se utilizaron dos grupos importantes de pacientes para evaluar las reacciones con Forxiga[®] 10 mg versus control, un grupo de estudios placebo-controlados y un grupo más grande de estudios activo y placebo-controlados.

Estudios placebo-controlados.

El primero es un grupo pre-especificado de pacientes de 13 estudios a corto plazo, placebo-controlados, usados para evaluar y presentar todos los datos de seguridad diferentes a enfermedades malignas, pruebas hepáticas e hipoglucemia (evaluadas por estudio individual). Este grupo incluyó los estudios de monoterapia, varios estudios adicionales (metformina, sulfonilúrea, pioglitazona, inhibidor de DPP4, insulina, y dos estudios con una combinación de terapias adicionales), y una

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

combinación inicial con el estudio de metformina. A través de estos 13 estudios, 2360 pacientes recibieron tratamiento una vez al día con Forxiga[®] 10 mg y 2295 fueron tratados con placebo (como monoterapia o en combinación con otros tratamientos antidiabéticos).

Estos 13 estudios proveen una duración media de exposición de 22 semanas. La edad promedio de la población era de 59 años y 4% era mayor de 75 años. Cincuenta y ocho por ciento (58%) de la población era de sexo masculino; 84% era de raza blanca, 9% asiática y 3% de raza negra o afroamericana. En el nivel basal, la población había tenido diabetes por 9 años, la HbA1c media era de 8.2%, y la función renal era normal o estaba ligeramente alterada en 88% de los pacientes, y moderadamente alterada en el 11%.

Estudios activo y placebo-controlados.

El segundo es un grupo de pacientes de 21 estudios activo y placebo-controlados, usados para evaluar y presentar datos de enfermedades malignas y pruebas hepáticas. En este grupo, 5936 pacientes fueron tratados con Forxiga[®] y 3403 recibieron control (como monoterapia o en combinación con otros tratamientos antidiabéticos).

Estos 21 estudios proveen una duración media de exposición a Forxiga[®] 10 mg de 55 semanas (6247 pacientes-años). A través de ambos grupos de tratamiento, la edad promedio de la población era de 58 años y 3.5% era mayor de 75 años. Cincuenta y seis por ciento (56%) de la población era de sexo masculino; 77% era de raza blanca, 16% asiática, y 4% de raza negra o afroamericana. En el nivel basal, la población había tenido diabetes durante un promedio de 7 años, 34% de los pacientes tenía historia de enfermedad cardiovascular, la HbA1c media era de 8.2%, y la función renal basal era normal o ligeramente alterada en 89% de los pacientes, y moderadamente alterada en 11% de los pacientes.

Adicionalmente, Forxiga[®] 5 mg fue evaluado en un grupo de 12 estudios a corto plazo, placebo-controlados, que incluyeron 1145 pacientes tratados con Forxiga[®] 5 mg como monoterapia o en combinación con otro tratamiento antidiabético (exposición media = 22 semanas) y 1393 pacientes tratados con placebo como monoterapia o en combinación con otro tratamiento antidiabético (exposición media = 21 semanas). Todos

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

los datos de seguridad presentados para Forxiga[®] 5 mg provienen de este grupo.

La incidencia global de eventos adversos para el grupo de 13 estudios a corto plazo, placebo-controlados (tratamiento a corto plazo) en pacientes tratados con Forxiga[®] 10 mg fue de 60.0% comparada con 55.7% para el grupo placebo. La discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos en pacientes que recibieron Forxiga[®] 10 mg fue de 4.3% comparada con 3.6% para el grupo placebo. Los eventos más comúnmente reportados que condujeron a discontinuación y que fueron reportados por lo menos en 3 pacientes tratados con Forxiga[®] 10 mg fueron daño renal (0.8%), disminución en la depuración de creatinina (0.6%), aumento en la creatinina sérica (0.3%), infecciones del tracto urinario (0.2%), e infección micótica vulvovaginal (0.1%).

En la Tabla 1 se muestran las reacciones adversas en este análisis agrupado de 13 estudios placebo-controlados (independientemente de la evaluación de causalidad por el investigador) reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con Forxiga[®] 10 mg, y con una frecuencia $\geq 1\%$ que en los pacientes tratados con placebo.

Tabla 1: Reacciones adversas (independientemente de la evaluación de causalidad por el investigador) en estudios placebo-Controlados, reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con Forxiga[®] 10 mg, y con una frecuencia $\geq 1\%$ que en los pacientes tratados con placebo (excluyendo hipoglucemia)*,†

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Clase de sistema orgánico Término preferido	FORXIGA® 10 mg N=2360
Infecciones e infestaciones Infección genital‡	Frecuente
Infecciones e infestaciones Infección del tracto urinario§	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo Dolor de espalda	Frecuente
Trastornos del metabolismo y la nutrición Poliuria	Frecuente

* Los 13 estudios placebo-controlados incluyeron 3 sobre la monoterapia, 1 sobre el tratamiento combinado inicial con metformina, 2 sobre la adición al tratamiento con metformina, 2 sobre la adición al tratamiento con insulina, 1 sobre la adición al tratamiento con pioglitazona, 1 sobre la adición al tratamiento con sitagliptina, 1 sobre la adición al tratamiento con glimepirida, y 2 estudios con terapia combinada adicional. La Tabla muestra datos hasta de 24 semanas (corto plazo) independientemente del tratamiento de rescate glucémico.

‡ La infección genital incluye los siguientes términos preferidos, enumerados en orden de frecuencia reportada: infección micótica vulvovaginal, balanitis, infección vaginal, infección fungosa genital, infección genital, candidiasis vulvovaginal, balanitis causada por cándida, vulvovaginitis, candidiasis genital, vulvitis, balanopostitis, infección genital masculina, infección del tracto genitourinario, absceso peneano, infección peneana, postitis, absceso vulvar, y vaginitis bacteriana.

§ La infección del tracto urinario incluye los siguientes términos preferidos, enumerados en orden de frecuencia reportada: infección del tracto urinario, cistitis, infección del tracto urinario por Escherichia, infección del tracto genitourinario, pielonefritis, trigonitis, uretritis, infección renal, y prostatitis.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

¶ Poliuria incluye los términos preferidos, enumerados en orden de frecuencia reportada: polaquiuria, poliuria, aumento de la producción de orina.

A continuación se describen, por cada régimen terapéutico, las demás reacciones adversas notificadas en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con 10 mg de Forxiga[®], con una incidencia $\geq 1\%$ mayor que en los pacientes tratados con un placebo o con el fármaco de referencia, y que se observaron en al menos 3 pacientes o más del grupo tratado con 10 mg de Forxiga[®], independientemente de la relación causal evaluada por el investigador.

Estudios sobre la adición de la dapagliflozina al tratamiento con metformina: cefalea (Forxiga[®] 10 mg: 5.3%; placebo: 3.1%).

Estudios sobre la adición de la dapagliflozina al tratamiento con una tiazolidinediona: rinofaringitis (Forxiga[®] 10 mg: 7.9%; placebo: 3.6%), diarrea (Forxiga[®] 10 mg: 6.4%; placebo: 4.3%).

Hipovolemia

Se reportaron eventos relacionados con depleción de volumen (incluyendo reportes de deshidratación, hipovolemia o hipotensión) en 1.1% y 0.7% de los pacientes que recibieron Forxiga[®] 10 mg y placebo, respectivamente, en el grupo de 13 estudios a corto plazo, placebo-controlados. Ocurrieron eventos graves en $\geq 0.2\%$ de los pacientes a través de los 21 estudios activo- y placebo-controlados, y fueron equilibrados entre Forxiga[®] 10 mg y el comparador. En el análisis de subgrupo de pacientes que estaban tomando diuréticos de asa, o con edad ≥ 65 años en el grupo de 13 estudios placebo-controlados, la proporción de pacientes con eventos relacionados con depleción de volumen fue ligeramente más alta en aquellos tratados con Forxiga[®] 10 mg que en quienes recibieron placebo (eventos en pacientes que estaban tomando diuréticos de asas: 2.5% vs. 1.5%; eventos en pacientes ≥ 65 años de edad: 1.7% vs. 0.8%, respectivamente).

Se reportaron eventos relacionados con depleción de volumen en 0.6% de los pacientes que recibieron Forxiga[®] 5 mg comparados con 0.4% de quienes recibieron placebo en el grupo de 12 estudios a corto plazo, placebo-controlados. Ningún paciente que estaba tomando diurético de asa y sólo 1 paciente ≥ 65 años de edad (0.5%) tuvo un evento relacionado

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

con depleción de volumen durante el tratamiento con Forxiga[®] 5 mg comparado con 1 paciente que estaba recibiendo diurético de asa (1.8%) y 1 paciente \geq 65 años de edad (0.4%) tratado con placebo

Adicionalmente, en el subgrupo de pacientes con daño renal moderado, con VFGe \geq 45 a $<$ 60 mL/min/1.73m², la proporción de pacientes con eventos relacionados con depleción de volumen fue más alta en pacientes con Forxiga[®] 10 mg (4.7%) y Forxiga[®] 5 mg (2.3%) que en aquellos tratados con placebo (1.4%).

Infecciones genitales

En el grupo de 13 estudios controlados con placebo a corto plazo se notificaron infecciones genitales en el 5.5% y el 0.6% de los pacientes tratados con 10 mg de Forxiga[®] y con un placebo, respectivamente. Todas las infecciones genitales notificadas en pacientes tratados con 10 mg de Forxiga[®] fueron de intensidad leve a moderada. La mayoría de las infecciones genitales respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y sólo en raras ocasiones provocaron el retiro del paciente del estudio (Forxiga[®] 10 mg: 0.2%; placebo: 0%). Las infecciones fueron más frecuentes en las mujeres (Forxiga[®] 10 mg: 8.4%; placebo: 1.2%) que en los varones (Forxiga[®] 10 mg: 3.4%; placebo: 0.2%). Las infecciones genitales notificadas con mayor frecuencia consistieron en micosis vulvovaginales en mujeres, y en balanitis en los varones.

En 9 de los 13 estudios del grupo placebo-controlado, con tratamiento a largo plazo se tuvieron datos disponibles. Para este grupo a corto plazo más el grupo a largo plazo placebo-controlado (duración media del tratamiento: 439.5 días con 10 mg de Forxiga[®] y 419.0 días con el placebo), las proporciones de pacientes con infecciones genitales fueron del 7.7% (156/2026) con el grupo de Forxiga[®] 10 mg y del 1.0% (19/1956) con el grupo placebo. De los 156 pacientes tratados con 10 mg de Forxiga[®] que desarrollaron una infección, 106 (67.9%) sólo tuvieron un episodio infeccioso y 17 (10.9%) tres o más. De los 19 pacientes tratados con un placebo que presentaron una infección, 17 (89.5%) tuvieron un solo episodio infeccioso y ninguno tres o más.

En el grupo de 13 estudios a corto plazo, placebo-controlados, los pacientes con antecedentes de infecciones genitales recurrentes tuvieron una mayor probabilidad de contraer una infección genital durante el

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

estudio (33.3% de los pacientes con antecedentes infecciosos tratados con 10 mg de Forxiga[®] y 9.5% con el placebo) que los pacientes que no tenían una historia de infección (Forxiga[®] 10 mg: 5.2%; placebo: 0.5%).

Globalmente, los tratamientos con 5 mg y 10 mg de Forxiga[®] fueron similares.

Infecciones urinarias

Se reportaron eventos de infecciones urinarias en 4.7% y 3.5% de los pacientes que recibieron Forxiga[®] 10 mg y placebo, respectivamente, en el grupo de 13 estudios a corto plazo, placebo-controlados. La mayoría de las infecciones urinarias de los pacientes tratados con 10 mg de Forxiga[®] fueron de intensidad leve a moderada. La mayoría de los pacientes respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y las infecciones urinarias sólo provocaron la retirada del paciente del estudio en raras ocasiones (FORXIGA[®] 10 mg: 0.2%; placebo: 0.1%). Las infecciones fueron más frecuentes en las mujeres (Forxiga[®] 10 mg: 8.5%; placebo: 6.7%) que en los varones (Forxiga[®] 10 mg: 1.8%; placebo: 1.3%).

En 9 de los 13 estudios en el grupo placebo-controlado, estuvieron disponibles datos de tratamiento a largo plazo. Para este análisis combinado de los estudios controlados con placebo a corto plazo y a largo plazo (duración media del tratamiento: 439.5 días con Forxiga[®] 10 mg y 419.0 días con el placebo), las proporciones de pacientes que contrajeron infecciones urinarias fueron del 8.6% (174/2026) con el grupo de Forxiga[®] 10 mg y del 6.2% (121/1956) con el grupo placebo. De los 174 pacientes tratados con 10 mg de Forxiga[®] que contrajeron una infección, 135 (77.6%) tuvieron un solo episodio infeccioso y 11 (6.3%) tuvieron tres o más. De los 121 pacientes tratados con un placebo que contrajeron una infección, 94 (77.7%) tuvieron un solo episodio infeccioso y 12 (9.9%) tuvieron tres o más.

En el grupo de 13 estudios a corto plazo, placebo-controlados, los pacientes con antecedentes de infecciones urinarias recurrentes tuvieron una mayor probabilidad de contraer una infección urinaria durante el estudio (6.0% de los pacientes con antecedentes infecciosos tratados con 10 mg de Forxiga[®] y 5.9% con el placebo) que los pacientes sin una historia de infección (Forxiga[®] 10 mg: 4.4%; placebo: 3.0%).⁹⁷

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Globalmente, los tratamientos con 5 mg y 10 mg de Forxiga[®] fueron similares.

Hipoglucemia

La frecuencia de hipoglucemia dependió del tipo de terapia de fondo usada en cada estudio. Los estudios de Forxiga[®] adicionado a sulfonilúrea o como una adición a insulinoterapia tuvo índices de hipoglucemia con el tratamiento con Forxiga[®] más altos que con el tratamiento con placebo.

En estudios con Forxiga[®] usado como monoterapia, adicionado a metformina, adicionado a pioglitazona, y combinación inicial con metformina hasta por 102 semanas, no se produjeron reportes de episodios de hipoglucemia mayor. En un estudio de Forxiga[®] 10 mg adicionado a sitagliptina (con o sin metformina) hasta por 48 semanas, se reportó un episodio mayor de hipoglucemia en un paciente tratado con Forxiga[®] 10 mg más sitagliptina (sin metformina). En estos estudios, la frecuencia de episodios de hipoglucemia menor fue similar (<5%) a través de los grupos de tratamiento, incluyendo el grupo placebo.

En un estudio con Forxiga[®] 10 mg adicionado a glimepirida hasta por 48 semanas, que también incluyó otras dosis de Forxiga[®], se produjo un episodio de hipoglucemia mayor en un paciente tratado con dapagliflozina 2.5 mg más glimepirida. Se reportaron episodios menores de hipoglucemia en 7.9% de los pacientes tratados con Forxiga[®] 10 mg más glimepirida y 2.1% de los pacientes tratados con placebo más glimepirida.

En un estudio de adición a metformina, que comparó Forxiga[®] con glipizide hasta por 104 semanas, hubo 3 episodios (0.7%) de hipoglucemia mayor en pacientes tratados con glipizide más metformina, y ninguno en pacientes tratados con Forxiga[®] más metformina. Se reportaron episodios menores de hipoglucemia en 2.5% de los pacientes tratados con Forxiga[®] más metformina y 42.4% de los pacientes tratados con glipizide más metformina.

En un estudio de adición a insulina (con o sin 2 agentes antidiabéticos orales adicionales, incluyendo metformina) que comparó Forxiga[®] 10 mg más insulina con placebo más insulina hasta por 24 semanas, se produjo un episodio (0.5%) de hipoglucemia mayor en un paciente tratado con

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Forxiga[®] 10 mg más insulina y 1 (0.5%) episodio en un paciente tratado con placebo más insulina. A la semana 104, se reportaron episodios de hipoglucemia mayor en 1.0% y 0.5% de los pacientes tratados con Forxiga[®] 10 mg o placebo adicionado a insulina, respectivamente. Se reportaron episodios menores en 40.3% de los pacientes tratados con Forxiga[®] 10 mg más insulina y en 34% de los pacientes tratados con placebo más insulina hasta por 24 semanas. A la semana 104, se reportaron episodios menores en 53.1% y 41.6% de los pacientes tratados con Forxiga[®] 10 mg o placebo adicionado a insulina, respectivamente. En dos estudios adicionales que también incluyeron una gran proporción de pacientes que recibieron insulina como terapia de fondo (sola o con uno o más tratamientos antidiabéticos orales), el índice de episodios menores de hipoglucemia también se incrementó en pacientes tratados con Forxiga[®] 10 mg comparados con aquellos tratados con placebo.

Cáncer

En el grupo de 21 estudios activo- y placebo-controlados, la proporción global de pacientes con tumores malignos o no especificados fue similar entre aquellos tratados con Forxiga[®] (1.50%) y placebo/comparador (1.50%), y no hubo señales de carcinogenicidad o mutagenicidad en datos de animales. Al considerar los casos de tumores que ocurren en los diferentes sistemas orgánicos, el riesgo relativo asociado con Forxiga[®] fue superior a 1 para algunos tumores (por ej., vejiga y seno) e inferior a 1 para otros (por ej., sangre y tejido linfático, ovarios, tracto renal). Ni los incrementos ni las reducciones en el riesgo fueron estadísticamente significativos en ninguno de los sistemas orgánicos. Teniendo en cuenta la ausencia de hallazgos de tumores en estudios no clínicos, como también la corta latencia entre la primera exposición al medicamento y el diagnóstico de tumor, se considera improbable una relación causal con ningún tipo de tumor.

Pruebas de la función hepática

En el grupo de 21 estudios activo- y placebo-controlados, no hubo desequilibrio a través de los grupos de tratamiento en la incidencia de elevaciones de la alanina aminotransferasa sérica (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST). Se reportó alanina aminotransferasa (ALT) >3 x ULN en 1.2% de los pacientes tratados con Forxiga[®] 10 mg y 1.6% tratados con comparador. Se reportó alanina aminotransferasa (ALT) o AST >3 x ULN y bilirrubina >2 x ULN en 7 pacientes (0.1%) que estaban

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

recibiendo cualquiera de las dosis de Forxiga[®], 5 pacientes (0.2%) recibiendo Forxiga[®] 10 mg, y 4 pacientes (0.1%) tratados con comparador.

Seguridad cardiovascular

Se llevó a cabo un meta-análisis de las reacciones cardiovasculares notificadas en los 21 estudios activo- y placebo-controlados y confirmadas por un comité de evaluación independiente. La variable principal fue el tiempo transcurrido hasta el primero de los siguientes acontecimientos: muerte de origen cardiovascular, accidente vascular cerebral, infarto de miocardio y hospitalización debida a angina inestable. La incidencia de acontecimientos incluidos en la variable principal fue del 1.46 por 100 pacientes-años en pacientes tratados con Forxiga[®] y del 2.14 en pacientes tratados con el comparador, por 100 pacientes-años. La razón de riesgos entre Forxiga[®] y el fármaco de referencia fue de 0.79 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.58, 1.10). El tratamiento con Forxiga[®] no se asocia con un aumento del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 8.2.3.0.N10

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

Por último, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir a las indicaciones, contraindicaciones y advertencias recomendadas y reenviarlos para su revisión.

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

3.1.1.2. RONJOLI[®]

Expediente : 20061998
Radicado : 13076084
Fecha : 10/09/2013

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Interesado : Boehringer Ingelheim S.A
Fabricante : Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co Kg

Composición: Cada tableta recubierta contiene 25 mg de empagliflozina.

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas de administración oral

Indicaciones: Ronjoli® tabletas (empagliflozina 25 mg) está indicado junto con la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en pacientes adultos con Diabetes Mellitus tipo 2.

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

Precauciones: Ronjoli® no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 o en el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Los pacientes mayores de 75 años tienen un mayor riesgo de depleción de volumen, por lo tanto, Ronjoli® debe prescribirse con precaución en estos pacientes.

Advertencias: Este producto contiene 113 mg de lactosa por dosis diaria recomendada. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, por ejemplo galactosemia no deben tomar este medicamento.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis:

Una tableta de 25 mg, administrada una vez por día, con o sin alimentos.

Grupo etario:

Adultos únicamente.

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

Vía de Administración: Oral.

Interacciones: Evaluación in vitro de interacciones farmacológicas:

Empagliflozin no inhibe, inactiva ni induce isoformas de la CYP450. Los datos in vitro sugieren que la principal vía de metabolismo de empagliflozin en los seres humanos es la glucuronidación por las uridina 5'-difosfotao glucuronosil transferasas UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 y UGT1A9. Empagliflozin no inhibe

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

UGT1A1. A dosis terapéuticas, el potencial para empagliflozin para inhibir o inactivar las principales isoformas del CYP450 o UGT1A1 reversiblemente es remota. Por lo tanto, las interacciones fármaco-fármaco que afectan a los principales isoformas CYP450 o UGT1A1 con empagliflozin y con sustratos de estas enzimas administrados de forma concomitante se consideran improbables.

Empagliflozin es un sustrato de la glicoproteína P (GP-P) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), pero no inhibe estos transportadores de eflujo a dosis terapéuticas. Con base en estudios in vitro, se considera poco probable que empagliflozin cause interacciones con medicamentos que son sustratos de la GP-P. Empagliflozin es un sustrato de los transportadores de captación humanos OAT3, OATP1B1, y OATP1B3, pero no OAT1 y OCT2. En concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes, empagliflozin no inhibe ninguno de estos transportadores de captación y como tal se consideran improbables las interacciones fármaco-fármaco con sustratos de estos transportadores.

Evaluación in vivo de interacciones farmacológicas:

Cuando empagliflozin se administró junto con otros medicamentos de uso común no se observaron interacciones clínicamente significativas. Con base en los resultados de los estudios farmacocinéticos no se recomienda ajustar la dosis de Ronjoli® cuando se co-administra con medicamentos comúnmente prescritos. En voluntarios sanos la farmacocinética de empagliflozin fue similar con y sin la co-administración de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, verapamilo, ramipril, simvastatina, torasemida e hidroclorotiazida.

Se observaron incrementos en la exposición global (ABC) de empagliflozin después de la administración concomitante de gemfibrozilo (59%), rifampicina (35%) o probenecid (53%). Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos. Cuando se administró en voluntarios sanos, empagliflozin no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, digoxina, ramipril, simvastatina, hidroclorotiazida, torasemida y anticonceptivos orales.

Efectos Adversos: Hipoglicemia.

Infección del tracto urinario.

Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales.

Incremento de la micción.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Depleción de volumen.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 35 de 2013, numeral 3.1.1.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Protección de la molécula según Decreto 2085 de 2002.

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

Composición: Cada tableta recubierta contiene 25 mg de empagliflozina.

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas de administración oral.

Indicación:

- Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.
- Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada con otros medicamentos hipoglicemiantes, incluyendo insulina, cuando éstos junto con la dieta y el ejercicio no proveen adecuado control de glicemia.

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

La Sala considera el interesado debe incluir en las Contraindicaciones:
Insuficiencia renal grave, menores de 18 años.

Precauciones: Ronjoli® no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 o en el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Los pacientes mayores de 75 años tienen un mayor riesgo de depleción de volumen, por lo tanto, Ronjoli® debe prescribirse con precaución en estos pacientes.

Advertencias: Este producto contiene 113 mg de lactosa por dosis diaria recomendada. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, por ejemplo galactosemia no deben tomar este medicamento.

La Sala considera que el interesado debe incluir en el ítem de Advertencias:

- Teniendo en cuenta los problemas de infecciones urinarias que se pueden presentar se recomienda supervisión y monitoreo.
- No se recomienda en pacientes mayores de 75 años por cuanto no hay evidencia suficiente.
- La experiencia en pacientes con falla cardiaca y falla hepática es limitada
- No se recomienda el uso concomitante con pioglitazona por incremento en el riesgo de cáncer de vejiga.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis:

Una tableta de 25 mg, administrada una vez por día, con o sin alimentos.

Grupo etario:

Adultos únicamente.

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

Vía de Administración: Oral.

Interacciones: Evaluación in vitro de interacciones farmacológicas:

Empagliflozina no inhibe, inactiva ni induce isoformas de la CYP450. Los datos in vitro sugieren que la principal vía de metabolismo de empagliflozina en los seres humanos es la glucuronidación por las uridina 5'-difosfotao glucuronosil transferasas UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 y UGT1A9. Empagliflozina no inhibe UGT1A1. A dosis terapéuticas, el potencial para empagliflozina para inhibir o inactivar las principales isoformas del CYP450 o UGT1A1 reversiblemente es remota. Por lo tanto, las interacciones fármaco-fármaco que afectan a los principales isoformas CYP450 o UGT1A1 con empagliflozin y con sustratos de estas

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

enzimas administrados de forma concomitante se consideran improbables.

Empagliflozina es un sustrato de la glicoproteína P (GP-P) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), pero no inhibe estos transportadores de eflujo a dosis terapéuticas. Con base en estudios *in vitro*, se considera poco probable que empagliflozina cause interacciones con medicamentos que son sustratos de la GP-P. Empagliflozina es un sustrato de los transportadores de captación humanos OAT3, OATP1B1, y OATP1B3, pero no OAT1 y OCT2. En concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes, empagliflozina no inhibe ninguno de estos transportadores de captación y como tal se consideran improbables las interacciones fármaco-fármaco con sustratos de estos transportadores.

Evaluación *in vivo* de interacciones farmacológicas:

Cuando empagliflozina se administró junto con otros medicamentos de uso común no se observaron interacciones clínicamente significativas. Con base en los resultados de los estudios farmacocinéticos no se recomienda ajustar la dosis de Ronjoli® cuando se co-administra con medicamentos comúnmente prescritos. En voluntarios sanos la farmacocinética de empagliflozina fue similar con y sin la co-administración de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, verapamilo, ramipril, simvastatina, torasemida e hidroclorotiazida.

Se observaron incrementos en la exposición global (ABC) de empagliflozina después de la administración concomitante de gemfibrozilo (59%), rifampicina (35%) o probenecid (53%). Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos. Cuando se administró en voluntarios sanos, empagliflozina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, digoxina, ramipril, simvastatina, hidroclorotiazida, torasemida y anticonceptivos orales.

Efectos Adversos: Hipoglicemia.

Infección del tracto urinario.

Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales.

Incremento de la micción.

Depleción de volumen.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

Norma Farmacológica: 8.2.3.0.N10

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

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

3.1.1.3. RAMELTEON

Expediente : 20068190
Radicado : 2013119208
Fecha : 21/10/2013
Interesado : Tecnoquímicas S.A.
Fabricante : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada tableta contiene 8 mg de ramelteon.

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Hipnótico

Contraindicaciones: Pacientes con historia de Hipersensibilidad al principio activo o a los excipientes de la fórmula o historia de angioedema asociada a Ramelteon. No se debe administrar junto con Fluvoxamina. Pacientes con disfunción hepática severa.

Precauciones: Si el insomnio persiste luego de 7 a 10 días de tratamiento, valorar otros posibles diagnósticos. No ingerir el medicamento junto con comidas, especialmente aquellas con alto contenido graso. Se puede presentar una disminución de los niveles de testosterona e incremento de los niveles de prolactina sin relevancia sobre la esfera reproductiva. No se recomienda el uso de Ramelteon en pacientes con apnea del sueño severa.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Advertencias: Después de la ingestión del medicamento no se aconseja realizar actividades que requieran alerta mental completa como manejar maquinaria o conducir un vehículo. Han sido reportadas reacciones anafilácticas y angioedema. Si se presentan cambios del comportamiento y/o pensamiento, como conducir dormido y presentar alucinaciones se debe hacer una nueva e inmediata evaluación médica. Puede presentarse empeoramiento de la depresión o ideación suicida. Tener cuidado cuando se administra en pacientes con disfunción hepática moderada.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos y adultos mayores (> 65 años): 8 mg, antes de acostarse. Aunque no se recomiendan ajustes de dosis para la población geriátrica, se recomienda monitorizar a estos pacientes en caso de aparición de efectos adversos.

Vía de Administración: Oral

Interacciones: El Ramelteon no debe ser utilizado en combinación con fluvoxamina, al igual que tampoco con otros inhibidores del citocromo P1A2 como tacrine, zileutin, ciprofloxacina, enoxacina, norfloxacina y mexiletina. Otras interacciones son: Rifampicina (inductor enzimático CYP): reduce la exposición sistémica y los efectos del Ramelteon. Ketoconazol (inhibidor de la CYP3A4): aumenta el AUC de Ramelteon, administrar con precaución. Doxepina, Donepezilo y Fluconazol (inhibidor de la CYP2C9): aumentan la exposición sistémica de Ramelteon. Los pacientes deben ser estrechamente supervisados cuando Ramelteon se administra junto con Donepezilo y con Doxepina. El uso de Ramelteon junto con alcohol puede potenciar el deterioro psicomotor de este.

Efectos Adversos: Las Reacciones adversas más frecuentemente reportadas son somnolencia, mareos, fatiga, náuseas, exacerbación del insomnio y disgeusia. Otras reacciones también han sido reportados como depresión, alucinaciones, manía y angioedema (rara).

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.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Inclusión en normas farmacológicas.
- Aprobación de la información para prescripción allegada bajo el radicado de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos comparativos con medicamentos de actividad similar y que incluyan, entre otros, inducción, calidad y duración del sueño y características al despertar.

Adicionalmente, la Sala considera que se debe presentar estudios preclínicos de toxicidad aguda, subaguda y crónica.

3.1.1.4. SIRTURO™

Expediente : 20068129
Radicado : 2013118922
Fecha : 21/10/2013
Interesado : Janssen Cilag S.A.
Fabricante : Kemwell Biopharma Pvt. Ltd.

Composición: Cada tableta contiene 100 mg de bedaquilina.

Forma farmacéutica: Tabletas.

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

- Evaluación farmacológica.
- Protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Aprobación de inserto versión Abril/2013

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza el estudio de éste caso por solicitud del interesado.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

**3.1.1.5. RELVAR® ELLIPTA® 100µg/25 µg
RELVAR® ELLIPTA® 200µg/25µg**

Expediente : 20067558
Radicado : 2013111422
Fecha : 01/10/2013
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.
Fabricante : Glaxo Operations UK Ltd.

Composición:

100µg/25µg (Furoato de Fluticasona/Vilanterol)
200µg/25µg (Furoato de Fluticasona/Vilanterol)

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación

Indicaciones:

- ASMA:

Relvar Ellipta está indicado para el tratamiento de mantención del asma.

- EPOC:

Relvar Ellipta está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la obstrucción de vías aéreas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), incluyendo bronquitis crónica y/o enfisema, y para reducir las exacerbaciones de EPOC en pacientes con historia de exacerbaciones.

Contraindicaciones: Relvar Ellipta está contraindicado en pacientes con alergia severa a la proteína de la leche, o quienes hayan demostrado hipersensibilidad a Furoato de Fluticasona, Vilanterol o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias: Relvar Ellipta no debe utilizarse para tratar los síntomas de asma agudo o una exacerbación aguda de EPOC, para los cuales se requiere un broncodilatador de acción rápida. El incremento en el uso de los broncodilatadores de acción rápida para aliviar los síntomas indica un deterioro del control del asma, por lo que el paciente debe ser examinado por un médico.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Los pacientes no deben suspender el tratamiento con Relvar Eliipta, por asma o EPOC sin supervisión del médico, ya que los síntomas pueden recurrir después de la suspensión.

Al igual que con otros tratamientos inhalados, puede ocurrir bronco espasmo paradójico, con un aumento inmediato de las sibilancias después de la dosificación. Esto debe tratarse de inmediato con un broncodilatador inhalado de acción rápida. Relvar Eliipta debe suspenderse de inmediato, el paciente debe ser evaluado y debe iniciarse un tratamiento alternativo si es necesario.

Pueden ocurrir eventos y exacerbaciones relacionados con el asma durante el tratamiento con Relvar Eliipta. Debe pedirse a los pacientes que continúen el tratamiento pero que acudan al médico si los síntomas de asma se mantienen sin control o si empeoran después de iniciar Relvar Eliipta.

Pueden observarse efectos cardiovasculares, como arritmias cardíacas, por ejemplo, taquicardia supraventricular y extrasístoles, con los fármacos simpaticomiméticos, incluyendo Relvar Eliipta. Por lo tanto, Relvar Eliipta debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular severa.

Pueden ocurrir efectos sistémicos con cualquier corticoesteroide inhalado, particularmente con dosis altas prescritas por periodos prolongados. Es menos probable que estos efectos ocurran en comparación con los corticoesteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen supresión del eje HPA, disminución de la densidad mineral ósea, retardo del crecimiento en niños y adolescentes, catarata y glaucoma.

Al igual que con todos los medicamentos que contienen corticoesteroides, Relvar Eliipta debe administrarse con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar o en pacientes con infecciones crónicas o no tratadas.

Se ha observado un aumento en la incidencia de neumonía en pacientes con EPOC que reciben Relvar Eliipta. También se observó un aumento en la incidencia de neumonías que ocasionaron hospitalización. En algunos casos, estos eventos de neumonía fueron fatales. Los médicos deben mantenerse alerta ante la posibilidad del desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC ya que las características clínicas de dichas infecciones pueden imitar los síntomas de las exacerbaciones de EPOC. Los factores de riesgo de neumonía en pacientes con EPOC que reciben Relvar Eliipta, incluyen tabaquismo, pacientes con historia de neumonía previa, pacientes con índice de masa corporal $<25 \text{ kg/m}^2$ y pacientes con un (volumen espiratorio forzado) $\text{VEF}_1 < 50\%$

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

predicho. Estos factores deben tomarse en consideración al prescribir furoato de fluticasona/ Vilanterol, y debe reevaluarse el tratamiento si se presenta neumonía.

La incidencia de neumonía en pacientes con asma fue poco común. Los pacientes con asma que toman furoato de fluticasona/ Vilanterol 184/22 microgramos, pueden tener mayor riesgo de neumonía en comparación con aquellos que reciben furoato de fluticasona/ Vilanterol 92/22 o placebo. No se identificaron factores de riesgo.

Reacciones adversas: Datos de estudios clínicos

Se utilizaron los datos de estudios clínicos grandes de asma y EPOC para determinar la frecuencia de las reacciones adversas asociadas con RELVAR ELLIPTA. En el programa de desarrollo clínico de asma, un total de 7,034 pacientes fueron incluidos en una evaluación integrada de reacciones adversas. En el programa de desarrollo clínico de EPOC, un total de 6,237 sujetos fueron incluidos en una evaluación integrada de reacciones adversas. Con excepción de neumonía y fracturas, el perfil de seguridad fue similar en pacientes con asma y EPOC. Durante los estudios clínicos, se observaron con mayor frecuencia neumonía y fracturas en pacientes con EPOC.

Estos eventos adversos se enlistan por clase de sistema orgánico y frecuencia. Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de las reacciones adversas:

Muy comunes:	$\geq 1/10$
Comunes:	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco Comunes:	$\geq 1/1000$ a $< 1/100$.
Raras:	$\geq 1/10000$ a $< 1/1000$
Muy raras:	$< 1/10000$

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



Clase de sistema orgánico	Reacción(es) adversa(s)	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Neumonía*, Infección de tracto respiratorio superior, Bronquitis, Influenza Candidiasis de boca y garganta	Comunes
Trastornos de sistema nervioso	Cefalea	Muy Comunes
Trastornos cardiacos	Extrasístoles	Poco Comunes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Nasofaringitis Dolor orofaríngeo, Sinusitis, Faringitis. Rinitis, Tos, Disfonía	Muy Comunes Comunes
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Comunes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia, Dolor de espalda Fracturas**	Comunes Comunes
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Pirexia	Comunes

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

*Neumonía

En dos estudios duplicados de 12 meses realizados en un total de 3,255 pacientes con EPOC quienes habían experimentado una exacerbación de EPOC en el año previo, se reportó una incidencia más alta de neumonía (6% - 7%) en pacientes que recibieron la combinación de furoato de fluticasona (concentraciones de 46, 92, y 184 microgramos) / Vilanterol 22 microgramos en comparación con aquellos que recibieron Vilanterol 222 microgramos sólo (3%). Ocurrió neumonía que requirió hospitalización en 3% de los pacientes que recibieron Relvar Ellipta (todas las concentraciones) y en <1% de los pacientes que recibieron Vilanterol. En estos estudios, se reportaron nueve casos fatales de neumonía. De estos, siete se reportaron durante el tratamiento

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

con Relvar Ellipta 184/22 microgramos, uno durante el tratamiento con Relvar Ellipta 92/22 microgramos, y uno después del tratamiento con Vilanterol en monoterapia. Los factores de riesgo para neumonía observados en estos estudios incluyeron tabaquismo, pacientes con historia de neumonía previa, pacientes con índice de masa corporal $<25 \text{ kg/m}^2$, y pacientes con una $\text{VEF}_1 <50\%$ predicho.

En un análisis integrado de 11 estudios en asma (7,034 pacientes), la incidencia de neumonía (ajustada para la exposición, debido a los números bajos y al número limitado de pacientes con placebo) observada con Relvar Ellipta con una concentración de 92/22 microgramos (9.6/1000 años paciente) fue similar a la de placebo (8.0/1000 años paciente). Se observó una incidencia más alta de neumonía con la concentración de 184/22 microgramos (18.4/1000 años paciente) en comparación con la concentración de 92/22 microgramos. Pocos de los eventos de neumonía ocasionaron hospitalización con una u otra concentración, y no se observaron diferencias en la incidencia de eventos serios entre las dos concentraciones del tratamiento.

**Fracturas

En dos estudios duplicados de 12 meses con un total de 3,255 pacientes con EPOC, la incidencia de fracturas óseas en general fue baja en todos los grupos de tratamiento, con una incidencia más alta en todos los grupos de Relvar Ellipta (2%) en comparación con el grupo de Vilanterol 22 microgramos ($<1\%$). Aunque se observaron más fracturas en los grupos de Relvar Ellipta en comparación con el grupo de Vilanterol 22 microgramos, fracturas típicamente asociadas con el uso de corticoesteroides (ej., compresión espinal / fracturas de vértebras toracolumbares, cadera y acetabulares) ocurrieron en $<1\%$ de los grupos de tratamiento de Relvar Ellipta y Vilanterol.

En un análisis integrado de 11 estudios en asma (7,034 pacientes), la incidencia de fracturas fue de $<1\%$, y usualmente se asociaron con trauma.

Datos post comercialización

No existen datos relevantes disponibles

Dosificación y grupo etario:

Dosis y Administración

Relvar Ellipta solo es para uso mediante inhalación.

Relvar Ellipta debe administrarse una vez al día en las mañanas o en la tarde, pero a la misma hora cada día.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Después de la inhalación, el paciente debe enjuagar su boca con agua, sin tragarla

ASMA

Debe advertirse a los pacientes que Relvar Eliipta debe utilizarse de forma regular, incluso en ausencia de síntomas.

Si surgen síntomas en el periodo entre dosis, debe administrarse un agonista beta₂ inhalado de acción corta, para obtener alivio inmediato.

Los pacientes deben ser reevaluados de forma regular por un profesional de la salud, para que la concentración de furoato de fluticasona / Vilanterol que están recibiendo se mantenga en forma óptima, y sólo sea modificada por recomendación médica.

Poblaciones

Adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores

La dosis recomendada de Relvar Eliipta es:

Una inhalación de Relvar Eliipta de 92/22 microgramos una vez al día

o

Una inhalación de Relvar Eliipta de 184/222 microgramos una vez al día

Debe considerarse una dosis inicial de Relvar Eliipta de 92/22 microgramos en pacientes que requieren una dosis baja a mediana de un corticoesteroide inhalado en combinación con un agonista beta₂ de larga duración.

Relvar Eliipta 184/22 microgramos debe considerarse en pacientes que requieren una dosis más alta de corticoesteroides inhalados en combinación con un agonista beta₂ de larga duración.

Si los pacientes no se controlan de forma adecuada con Relvar Eliipta 92/22 microgramos, considere aumentar la dosis a 184/22 microgramos, lo cual puede proporcionar una mejoría adicional para el control del asma.

Niños

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Relvar Eliipta en niños menores de 12 años de edad.

EPOC

Poblaciones

Adultos

La dosis recomendada de Relvar Eliipta es:

Una inhalación de Relvar Eliipta de 92/22 microgramos una vez al día.

Relvar Eliipta de 184/22 microgramos no está indicado en pacientes con EPOC.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Niños

El uso en niños no es relevante debido a la indicación de EPOC de este producto.

Población especial: Asma y EPOC

Ancianos

No se requiere ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años.

Insuficiencia renal

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Un estudio de farmacología clínica en sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y severa, mostró un aumento del triple en la exposición sistémica a furoato de fluticasona (tanto C_{max} como AUC).

Debe tenerse precaución al administrar en pacientes con insuficiencia hepática, ya que los pacientes con insuficiencia hepática pueden presentar mayor riesgo de reacciones adversas sistémicas asociadas al uso de corticoesteroides.

Embarazo y Lactancia

Fertilidad

No existen datos de fertilidad en humanos. Los estudios en animales no mostraron un efecto de Vilanterol ni de furoato de fluticasona sobre la fertilidad

Embarazo

Ha existido una exposición limitada en el embarazo en humanos.

Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva después de la administración de agonistas β_2 y corticoesteroides.

La administración de furoato de fluticasona/ Vilanterol en mujeres embarazadas, solo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre es mayor que cualquier posible riesgo para el feto.

Lactancia

Existe información limitada sobre la excreción de furoato de fluticasona o Vilanterol o sus metabolitos en la leche humana. Sin embargo, otros corticoesteroides y agonistas β_2 pueden detectarse en la leche humana. No puede excluirse un riesgo para los recién nacidos / lactantes menores que están siendo alimentados por pecho.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Debe tomarse la decisión de no lactar o de suspender el tratamiento con Relvar Ellipta, tomando en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Vía de administración: Inhalación

Interacciones: Se consideran poco probables las interacciones farmacológicas mediadas por furoato de fluticasona o Vilanterol a dosis clínicas, debido a las bajas concentraciones plasmáticas logradas después de la dosificación inhalada.

Interacción con beta bloqueadores

Los bloqueadores beta adrenérgicos pueden debilitar o antagonizar los efectos de los agonistas beta₂ adrenérgicos. Debe evitarse el uso concurrente de beta bloqueadores tanto no selectivos como selectivos, a menos que existan razones de peso para su uso.

Interacción con inhibidores del CYP3A4

Tanto furoato de fluticasona como Vilanterol son eliminados rápidamente mediante metabolismo de primer paso mediado por la enzima hepática CYP3A4.

Se aconseja tener precaución al co administrar con inhibidores potentes del CYP 3A4 (ej. ketoconazol, ritonavir), ya que existe el potencial de un aumento en la exposición sistémica tanto a furoato de fluticasona como a Vilanterol, lo que podría ocasionar reacciones adversas.

Interacción con inhibidores de la glicoproteína P

Tanto furoato de fluticasona como Vilanterol son sustratos de la glicoproteína P (P-gp). Un estudio de farmacología clínica realizado en sujetos sanos a quienes se co administró Vilanterol con verapamilo, un inhibidor potente de la P-gp y moderado del CYP3A4, no mostró ningún efecto significativo sobre la farmacocinética de Vilanterol. No se han realizado estudios de farmacología clínica con un inhibidor específico de la P-gp y furoato de fluticasona.

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.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Aprobación de nueva asociación.
- Protección de datos de prueba en aplicación del Decreto 2085 de 2002.
- Aprobación de indicaciones.
- Aprobación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Asignación condición de venta y norma farmacológica
- Aprobación inserto versión GDS02/IPI02 de fecha 18 de Diciembre de 2012.
- Aprobación información para prescribir versión GDS02/IPI02 de fecha 18 de Diciembre de 2012.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el vilanterol no ha sido evaluado como medicamento nuevo, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora previa la evaluación de la combinación, considera que el interesado debe allegar la documentación completa para la evaluación del vilanterol como producto nuevo.

3.1.1.6. XTANDI®

Expediente : 20067345
Radicado : 2013108691
Fecha : 25/09/2013
Interesado : Industrial Farmacéutica Unión de Vértices de Tecnofarma S.A.
Fabricante : Catalent Pharma Solutions LLC.

Composición: Cada cápsula blanda contiene 40 mg enzalutamida.

Forma farmacéutica: Cápsula blanda.

Indicaciones: Cáncer de próstata metastásico, resistente a la castración, cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes, mujeres en embarazo o en capacidad de quedar embarazadas

Precauciones: Riesgo de crisis epilépticas, lesión cerebral subyacente, ictus, tumores cerebrales primarios o metástasis cerebrales o alcoholismo, antes de iniciar el tratamiento se debe realizar una revisión de los medicamentos concomitantes, administrar con precaución a pacientes con insuficiencia renal

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

moderada Clase B, no se recomienda administrar en pacientes con insuficiencia hepática grave esto ya que se elimina la Enzalutamida principalmente por vía hepática. Pacientes con intolerancia hereditaria a la fructuosa no deben tomar este medicamento.

Advertencias: No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del uso concomitante con Xtandi. Se debe evitar la administración simultánea con warfarina y anticoagulantes cumarínicos, en caso de que se administre simultáneamente con un anticoagulante metabolizado por el CYP2C9, se deben realizar controles adicionales del Cociente Normalizado Internacional (INR). En el ensayo AFFIRM se excluyó a los pacientes con infarto de miocardio reciente (últimos 6 meses) ó angina inestable reciente (últimos 3 meses) , insuficiencia cardíaca de fase III o IV.

Reacciones adversas: Las más comunes y de manera frecuente son Neutropenia, alucinaciones visuales, ansiedad, trastorno cognoscitivo, alteración de la memoria, hipertensión, piel seca prurito y de manera poco frecuente Leucopenia crisis epiléptica, amnesia, alteración de la atención.

Dosificación y grupo etario:

Dosis: 160 mg en una sola dosis.

Grupo Etario: Hombres Adultos

Vía de administración: Oral.

Interacciones: Inhibidores e inductores del CYP28, Inhibidores e inductores del CYP3A4, Se espera que haya interacción con medicamentos comunes que sean sustratos de enzimas o transportadores. Se esperan interacciones con ciertos medicamentos que se eliminan a través del metabolismo o del transporte activo. Durante el primer mes de tratamiento con Enzalutamida se debe valorar la posible pérdida de los efectos farmacológicos (o aumento de los efectos en los casos en que se formen metabolitos activos) en los pacientes que están tomando medicamentos que sean sustratos del CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 o UGT1A1 y considerar si es necesario un ajuste de la dosis. Teniendo en cuenta la semivida prolongada de enzalutamida (5,8 días), los efectos sobre las enzimas pueden persistir durante un mes o más después de interrumpir la administración de enzalutamida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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

- Evaluación farmacológica.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Declaración como nueva entidad química y protección a la data de la información no divulgada bajo el decreto 2085 de 2002.
- Aprobación de inserto.
- Aprobación de la 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 allegar el estudio clínico comparativo completo con bicalutamida del cual hace mención en la documentación.

3.1.1.7. FOLOTYN®

Expediente : 20055048
Radicado : 2012127831/2013093215/13068479 / 2013095166
Fecha : 23/08/2013
Interesado : Mundipharma Colombia S.A.S

Composición:

Cada 1 mL de solución contiene 20 mg de pralatrexato
Cada 2 mL de solución contiene 40 mg de pralatrexato

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Folutyn es un inhibidor metabólico análogo del folato indicado para el tratamiento de adultos con linfoma periférico de linfocitos T (nodal, extranodal y leucémico/diseminado) que ha progresado después de al menos una terapia previa.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al ingrediente activo o a cualquiera de los excipientes. Lactancia.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No.2013004874 generado por Acta No.03 de 2013, numeral 3.1.1.6, en el sentido de indicar que dicho requerimiento fue respondido mediante radicado 13068479, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos informa al interesado que su solicitud fue evaluada y conceptuada mediante Acta No. 45 de 2013, numeral 3.1.1.7.

3.1.3 PRODUCTO BIOLÓGICO

3.1.3.1. DIASKINTEST®

Expediente : 20068179
Radicado : 2013119138
Fecha : 21/10/2013
Interesado : Valentech S.A.S.

Composición: Cada 0.1 mL contiene 0.2µg de proteína recombinante fusionada CFP 10 – ESAT6.

Forma farmacéutica: Solución para inyección intradérmica

Indicaciones: Diaskintest® tiene por finalidad la aplicación de la prueba intradérmica en todos los grupos de edad con los siguientes propósitos:

- Diagnóstico de la tuberculosis, evaluación de la actividad del proceso y la identificación de personas con alto riesgo de desarrollo de tuberculosis activa;
- Diagnóstico diferencial de la tuberculosis;
- Diagnóstico diferencial de alergia infecciosa y postvacunación (hipersensibilidad de tipo retardado);
- Evaluación de la eficacia del tratamiento contra la tuberculosis en conjunto con otros métodos.

Debido a que el fármaco no provoca una reacción de hipersensibilidad de tipo retardado relacionada con la vacunación BCG, la prueba con Diaskintest® no

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

puede ser utilizada en lugar del test de la tuberculina para la selección de las personas a vacunación primaria o revacunación con BCG.

Para el diagnóstico individual y screening de la infección tuberculosa, se debe utilizar la prueba intradérmica con Diaskintest® según prescripción del médico bajo su soporte metodológico.

Para la identificación (diagnóstico) de la infección tuberculosa, la prueba con Diaskintest® se debe realizar a:

- Personas remitidas a una institución contra la tuberculosis para un examen complementario para detectar la existencia de un proceso tuberculoso;
- Personas que pertenecen a grupos de alto riesgo de enfermarse de tuberculosis, teniendo en cuenta factores epidemiológicos, médicos y sociales de riesgo;
- Personas remitidas según los resultados del diagnóstico masivo a la tuberculina.
- Para el diagnóstico diferencial de la tuberculosis y de otras enfermedades, la prueba con Diaskintest® se debe realizar en conjunto con un examen clínico, de laboratorio, radiológico, en condiciones de una entidad contra la tuberculosis.

Para la observación de los pacientes que se hallan bajo control médico, con diferentes manifestaciones de infección tuberculosa en condiciones de una entidad de lucha contra la tuberculosis, se debe realizar la prueba intradérmica con Diaskintest® bajo examen controlado en todos los grupos de control con un intervalo de 3-6 meses.

- Contraindicaciones: Enfermedades infecciosas agudas y crónicas (en el período de agravamiento), exceptuando aquellos casos sospechosos de tuberculosis;
- Enfermedades somáticas, etc. en el período de agravamiento;
- Enfermedades dermatológicas difundidas;
- Estados alérgicos;
- Epilepsia.

En colectivos infantiles, en donde existe cuarentena sobre infecciones pediátricas, es posible realizar la prueba, después que sea levantada la cuarentena

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Precauciones: En colectivos infantiles, en donde existe cuarentena sobre infecciones pediátricas, es posible realizar la prueba, después que sea levantada la cuarentena.

En algunas personas se pueden observar signos pasajeros de reacción general: malestar, dolor de cabeza, aumento de la temperatura corporal.

A personas sanas con resultado negativo de la prueba, se les pueden aplicar vacunas profilácticas (excepto de BCG) inmediatamente después de la valoración y el control del resultado de la prueba.

Se debe planear la aplicación de la prueba con Diaskintest® antes de la realización de las vacunas profilácticas. Si se aplicaron las vacunas profilácticas, entonces la prueba con Diaskintest® se debe realizar después de 1 mes de la vacuna.

Advertencias: En colectivos infantiles, en donde existe cuarentena sobre infecciones pediátricas, es posible realizar la prueba, después que sea levantada la cuarentena.

En algunas personas se pueden observar signos pasajeros de reacción general: malestar, dolor de cabeza, aumento de la temperatura corporal.

A personas sanas con resultado negativo de la prueba, se les pueden aplicar vacunas profilácticas (excepto de BCG) inmediatamente después de la valoración y el control del resultado de la prueba.

Se debe planear la aplicación de la prueba con Diaskintest® antes de la realización de las vacunas profilácticas. Si se aplicaron las vacunas profilácticas, entonces la prueba con Diaskintest® se debe realizar después de 1 mes de la vacuna.

Reacciones adversas: A personas sanas con resultado negativo de la prueba, se les pueden aplicar vacunas profilácticas (excepto de BCG) inmediatamente después de la valoración y el control del resultado de la prueba.

Dosificación y grupo etario: La prueba se debe realizar según prescripción médica en niños, adolescentes y adultos, por una enfermera especialmente capacitada, que tenga autorización para hacer tests intradérmicos. El producto se debe aplicar estrictamente por vía intradérmica. Para la realización de la prueba se deben utilizar jeringas tuberculínicas y agujas delgadas cortas con

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

un corte inclinado. Antes de la utilización es necesario verificar las fechas de fabricación y de vencimiento.

Se recomienda no utilizar el producto luego de 2 horas de la apertura de la ampolla. Con la jeringa se deben tomar 0,2 mL (dos dosis) del producto Diaskintest® y dejar salir solución hasta la marca de 0,1 mL en un tampón de algodón estéril.

La prueba se debe realizar a los examinados en posición sentada. Después de haber tratado el sitio de la piel sobre la superficie interna de la tercera media del antebrazo con alcohol etílico al 70%, en las capas superiores de la piel estirada paralelamente a su superficie, debe aplicar 0,1 mL. del producto Diaskintest®.

Al realizar la prueba, por regla, se forma en la piel una pápula en forma de “corteza de limón” de un tamaño de 7-10 m.m. de diámetro de color blancuzco. A las personas, en cuyas anamnesis hubo manifestaciones de alergia inespecífica, se recomienda realizar la prueba utilizando el método de fármacos desensibilizadores durante 7 días (5 días antes de la aplicación de la prueba y 2 días después de ella).

El resultado de la prueba debe ser valorado ya sea por un médico o una enfermera capacitada cuando hayan transcurrido 72 horas desde el momento de haber sido realizada, midiendo el tamaño transversal (en relación al eje del antebrazo) de la hiperemia del infiltrado (pápula) en milímetros con una regla transparente. Se tiene en cuenta la hiperemia en caso que no exista infiltrado.

La reacción de respuesta a la prueba se considera:

- Negativa – cuando no exista infiltrado e hiperemia o en presencia de “reacción a la inyección” hasta de 2 m.m.;
- Dudosa – en presencia de hiperemia sin infiltrado;
- Positiva – en presencia de infiltrado (pápula) de cualquier tamaño;

Las reacciones positivas a Diaskintest® de manera convencional se diferencian por el grado de manifestación:

- Reacción débilmente manifiesta – en presencia de infiltrado de un tamaño hasta de 5 m.m.;
- Reacción moderadamente manifiesta – cuando el tamaño del infiltrado es de 5 - 9 m.m.;
- Reacción manifiesta – cuando el tamaño del infiltrado es de 10 - 14 m.m.;

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Reacción hiperérgica – cuando el tamaño del infiltrado es de 15 m.m. y más, cuando haya modificaciones necrótico-vesiculares y/o linfangitis, linfadenitis, independientemente del tamaño del infiltrado;

A diferencia de la reacción de hipersensibilidad de tipo retardado, las manifestaciones cutáneas de alergia inespecífica (principalmente de hiperemia) al fármaco, por regla, se observan inmediatamente después de la aplicación de la prueba y por lo general desaparecen a las 48-72 horas.

Diaskintest® no provoca reacción de hipersensibilidad de tipo retardado relacionada con la vacunación BCG.

Por regla no existe reacción a Diaskintest® en:

- Personas no infectadas con *Mycobacterium tuberculosis*;
- Personas infectadas anteriormente con *Mycobacterium tuberculosis* con infección tuberculosa inactiva;
- Enfermos de tuberculosis en el período de finalización de la involución de los cambios tuberculosos en ausencia de signos de actividad del proceso clínico, radio-tomográficos, instrumentales y de laboratorio;

En personas curadas de tuberculosis.

Simultáneamente, la prueba con Diaskintest® puede ser negativa en enfermos de tuberculosis con trastornos inmuno-patológicos manifiestos, debidos a un desarrollo grave del proceso tuberculoso, en personas en los estadios tempranos de infección con *Mycobacterium tuberculosis*, en estadios tempranos del proceso tuberculoso en personas con enfermedades concomitantes, acompañadas de un estado de inmunodeficiencia.

En los documentos de control se deben anotar: a) el nombre del producto; b) la empresa fabricante, el número de serie, la fecha de vencimiento; c) la fecha de realización de la prueba; d) la aplicación del producto en el antebrazo izquierdo o derecho; e) el resultado de la prueba.

Vía de administración: Intradérmica.

Interacciones A personas sanas con resultado negativo de la prueba, se les pueden aplicar vacunas profilácticas (excepto de BCG) inmediatamente después de la valoración y el control del resultado de la prueba.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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 para el producto de la referencia.
- Inserto Versión No. 01-11/115-10 del 6 de septiembre del 2010.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar la caracterización completa fisicoquímica y biológica para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que se trata de un producto de origen biotecnológico.

3.1.3.2. REMSIMA®

Expediente : 20068285
Radicado : 2013120086
Fecha : 21/10/2013
Interesado : Amarey Nova Medical S.A.

Composición: Cada vial contiene 100 mg de infliximab.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Unidosis

Cada vial debe ser reconstituido con 10 mL de agua para inyección

Indicaciones: Artritis reumatoide

Remsima, en combinación con metotrexato, está indicada para la reducción de los signos y síntomas en tanto como la mejora en la función física en:

- pacientes adultos con la enfermedad activa cuando la respuesta a las drogas antirreumáticas que modifican la enfermedad (DMARDs), incluyendo metotrexato, han sido inadecuadas.
- pacientes adultos con enfermedad severa, activa y progresiva no tratados previamente con metotrexato u otra DMARDs.

En esta población de pacientes, ha sido demostrada una reducción de la tasa de progresión del daño de la articulación, como es medida mediante rayos- X.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Enfermedad de Crohn en Adultos

Remsima está indicada para:

- en el Tratamiento de enfermedad de Crohn activa de moderada a severa, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de terapia completo y adecuado con un corticosteroides y/o un inmunosupresor; o que son intolerantes a o tienen contraindicaciones médicas para tales terapias.
- tratamiento de la enfermedad de Crohn activa fistulizante, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de curso de terapia completo y adecuado con tratamiento convencional (incluyendo antibióticos, drenaje y terapia inmunosupresiva).

Enfermedad de Crohn Pediátrica

Remsima está indicada para la enfermedad de Crohn activa severa, en pacientes pediátricos con edades entre 6 y 17 años, los cuales no han respondido a la terapia convencional que incluye un corticosteroides, un inmunomodulador y una terapia de nutrición primaria; o quienes son intolerantes a o tienen contraindicaciones para tales terapias. El Infliximab ha sido estudiado solo en combinación con la terapia inmunosupresiva convencional.

Colitis Ulcerativa

Remsima está indicada para el tratamiento de la colitis ulcerativa activa de moderada a severa en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o son intolerantes a o tienen contraindicaciones médicas para tales terapias.

Espondilitis Anquilosante

Remsima está indicada para la espondilitis anquilosante activa severa, en pacientes adultos que han respondido inadecuadamente a la terapia convencional.

Artritis psoriásica

Remsima está indicada para el tratamiento de la artritis psoriásica progresiva y activa en pacientes adultos cuando la respuesta a terapia DMARD previa ha sido inadecuada.

Remsima debe ser administrada

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- En combinación con metotrexato
- O sola en pacientes que muestran intolerancia a metotrexato o en quienes está contraindicado el metotrexato.

Infliximab ha demostrado la mejora en la función física en pacientes con artritis psoriásica, y reducir la tasa de progresión del daño de la articulación periférica como es medido mediante rayos-X en pacientes con subtipos simétricos poliarticulares de la enfermedad.

Psoriasis

Remsima está indicada para el tratamiento de la psoriasis de placa severa en pacientes adultos que no responden a, o que tienen una contraindicación a, o son intolerantes a otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o PUVA.

Contraindicaciones: Pacientes con una historia de hipersensibilidad a infliximab, a otras proteínas murinas, o a alguno de los excipientes.

Pacientes con tuberculosis u otras infecciones severas tales como sepsis, abscesos, e infecciones oportunistas.

Pacientes con insuficiencia cardiaca de moderada a severa (NYHA clase III/IV).

Precauciones: Reacciones de la infusión e hipersensibilidad

Infliximab ha sido asociado con reacciones agudas relacionadas con la infusión, incluyendo shock anafiláctico, y reacciones de hipersensibilidad retardadas.

Reacciones de la infusión agudas incluyendo reacciones anafilácticas pueden desarrollarse durante (dentro de segundos) o dentro de algunas horas después de la infusión. En las reacciones de la infusión agudas, la infusión puede ser interrumpida inmediatamente. El equipo de emergencia, tal como adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y una vía aérea artificial debe estar disponible. Los pacientes pueden ser pre tratado con un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol para prevenir los efectos leves y transitorios.

Los anticuerpos para infliximab pueden desarrollarse y pueden estar asociados con un aumento de la frecuencia de las reacciones de la infusión. Una baja proporción de las reacciones de la infusión fueron reacciones alérgicas serias. También se ha observado una asociación entre el desarrollo de los anticuerpos

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

para infliximab y la duración reducida de la respuesta. La administración concomitante de inmunomoduladores ha sido asociada con una incidencia menor de anticuerpos para infliximab y una disminución de la frecuencia de las reacciones de la infusión. El efecto de la terapia de inmunomoduladores concomitante fue más profundo en pacientes tratados episódicamente que en pacientes administrados con terapia de mantenimiento. Los pacientes que interrumpieron los inmunosupresores previo o durante el tratamiento de infliximab se encuentran en un riesgo mayor de desarrollar estos anticuerpos. Los anticuerpos para infliximab no siempre pueden ser detectados en las muestras de suero. Si ocurren reacciones serias, debe darse tratamiento sintomático y no deberán administrarse más infusiones de Remsima.

En análisis clínicos, han sido informadas reacciones retardadas de hipersensibilidad. Los datos disponibles sugieren un riesgo aumentado para la hipersensibilidad retardada con el aumento del intervalo libre de Remsima. A los pacientes se les debe recomendar buscar consejo médico inmediato si experimentan algún evento adverso retardado. Si los pacientes son re-tratados después de un periodo prolongado, deberán ser monitoreados de cerca para signos y síntomas de hipersensibilidad retardada.

Infecciones

Los pacientes deben ser monitoreados de cerca para infecciones incluyendo tuberculosis antes, durante y después del tratamiento con infliximab. Debido a que la eliminación de infliximab puede tomar hasta seis meses, el monitoreo debe continuarse a lo largo de este periodo. No se deberá dar tratamiento adicional con Remsima si un paciente desarrolla una infección seria o sepsis.

Debe tenerse cuidado al considerar el uso de Remsima en pacientes con infección crónica o una historia de infecciones recurrentes, incluyendo terapia inmunosupresora concomitante. Los pacientes deben ser advertidos de y evitar la exposición a factores de riesgo potenciales de infección según corresponda.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) media la inflamación y modula la respuesta inmune celular. Los datos experimentales demuestran que TNF α es esencial para el aclaramiento de las infecciones intracelulares. La experiencia clínica demuestra que la defensa del huésped contra la infección está comprometida en algunos pacientes tratados con infliximab.

Cabe destacar que la supresión de TNF α puede enmascarar los síntomas de infección tal como la fiebre. El temprano reconocimiento de las presentaciones

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

clínicas atípicas e infecciones serias y de las presentaciones clínicas típicas de las infecciones inusuales y raras es crítico a fin de minimizar los retardos en el diagnóstico y tratamiento.

Los pacientes que toman bloqueadores-TNF son más susceptibles a infecciones serias.

La tuberculosis, infecciones bacterianas, incluyendo sepsis y neumonía, viral, y otras infecciones oportunistas han sido observadas en pacientes tratados con infliximab. Algunas de estas infecciones han sido fatales; las infecciones oportunistas más frecuentemente informadas con una tasa de mortalidad de >5% incluye neumocistosis, candidiasis, listeriosis y aspergilosis.

Los pacientes que desarrollan una nueva infección mientras están en tratamiento con Remsima, deben ser monitoreados de cerca y someterlos a una evaluación de diagnóstico completa. La administración de Remsima debe ser interrumpida si un paciente desarrolla una nueva infección seria o sepsis, y deberá ser iniciada una terapia antimicrobiana o anti fúngica apropiada hasta que la infección sea controlada.

Tuberculosis

Ha habido informes de tuberculosis activa en pacientes que reciben infliximab. Cabe destacar que en la mayoría de estos informes la tuberculosis fue extra pulmonar, presentándose como una enfermedad local o diseminada.

Antes de iniciar el tratamiento con Remsima, todos los pacientes deben ser evaluados para ambas tuberculosis activa e inactiva ('latente'). Esta evaluación debe incluir una historia médica detallada con la historia personal de tuberculosis o posibles previos contactos con tuberculosis y terapia inmunosupresora previa y/o actual. Pruebas de detección, es decir, prueba cutánea de tuberculina y Rayos X de pecho deberán realizarse en todos los pacientes (pueden aplicarse recomendaciones locales). Es recomendable que la conducción de estas evaluaciones debe ser registrada en la tarjeta de alerta de los pacientes. Se debe recordar a los prescriptores del riesgo de resultados de prueba cutánea de tuberculina falso negativo, especialmente en pacientes que están severamente enfermos o inmunocromprometidos.

Si es diagnosticada la tuberculosis activa, la terapia de Remsima no debe ser iniciada.

Si se sospecha de tuberculosis latente, deberá consultarse a un médico con experiencia en el tratamiento de tuberculosis. En todas las situaciones

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

descritas anteriormente, el balance riesgo/beneficio de la terapia de Remsima debe ser cuidadosamente considerada.

Si una tuberculosis inactiva ('latente') es diagnosticada, el tratamiento para tuberculosis latente debe iniciarse con terapia anti-tuberculosis antes del inicio de Remsima, y de acuerdo con las recomendaciones locales.

En pacientes que tienen varios o significativos factores de riesgo para tuberculosis y tienen una evaluación negativa para tuberculosis latente, La terapia anti-tuberculosis deberá ser considerada antes de la iniciación de infliximab.

El uso de la terapia anti-tuberculosis también debe ser considerada antes de la iniciación de Remsima e de tuberculosis latente o activa en los cuales un curso adecuado del tratamiento no puede ser confirmado.

Todos los pacientes deben ser informados de consultar cuidados médicos si los signos y síntomas que sugieren tuberculosis (es decir, tos persistente, debilidad/ pérdida de peso, fiebre baja) aparecen durante o después del tratamiento de Remsima.

Infecciones fúngicas invasivas

En pacientes tratados con Remsima, una infección fúngica invasiva tal como aspergilosis, candidiasis, neumocistosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis debe ser sospechada si ellos desarrollan una enfermedad sistémica seria, y un medico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones fúngicas invasivas deberá ser consultado en una etapa temprana cuando se investiga estos pacientes.

Las infecciones fúngicas invasivas pueden presentarse como difundida en lugar de enfermedad localizada, y la prueba de antígeno y anticuerpo puede ser negativa para algunos pacientes con infección activa. Una terapia empírica antifúngica debe ser considerada mientras el trabajo de diagnóstico está siendo realizado tomando en cuenta ambos el riesgo para infección fúngica severa y el riesgo de terapia anti-fúngica.

Para los pacientes que han residido o viajado a regiones en donde las infecciones fúngicas invasivas tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis, o blastomicosis son endémicas, los beneficios y riesgos del tratamiento de

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Remsima debe ser cuidadosamente considerado antes de la iniciación de la terapia de infliximab.

Enfermedad de Crohn fistulizante

Los pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante con fistulas supurativas agudas no deben iniciar terapia de Remsima hasta que la fuente para una posible infección, especialmente absceso, sea excluida.

Hepatitis B (HBV) reactivación

La reactivación de la hepatitis B ha ocurrido en pacientes que reciben antagonista-TNF incluyendo infliximab, quienes son portadores crónicos de este virus. Algunos casos han tenido un resultado fatal.

Los pacientes deben ser evaluados para infección HBV antes de la iniciación de tratamiento con Remsima. Para los pacientes prueba positiva para infección de HBV, se recomienda la consulta con un medico con experiencia en el tratamiento de hepatitis B.

Los portadores de HBV que requieren tratamiento con infliximab deber ser monitoreados de cerca para signos y síntomas de infección de HBV activa durante la terapia y por algunos meses después de la culminación de la terapia. Los datos adecuados de los pacientes tratados que son portadores de HBV con terapia anti-viral en conjunto con terapia de antagonista-TNF para prevenir la reactivación de HBV no están disponibles. En los pacientes que desarrollan la reactivación de HBV, Remsima debe pararse y la terapia anti-viral efectiva con tratamiento de soporte adecuado debe ser iniciada.

Eventos Hepatobiliares

Casos muy raros de ictericia y hepatitis no infecciosa, algunos con figuras de hepatitis autoinmune, han sido observados en la experiencia de post-comercialización de infliximab. Casos aislados de insuficiencia hepática que resultan en trasplante de hígado o muerte han ocurrido. Los pacientes con síntomas o signos de disfunción hepática deben ser evaluados para evidencias de lesión hepática. Si se desarrolla la ictericia y/o las elevaciones ALT ≥ 5 veces el límite superior, la Remsima debe suspenderse, y debe llevarse a cabo una investigación exhaustiva de la anomalía.

Administración concurrente de inhibidores TNF α y anakinra

Infecciones serias y neutropenia fueron observadas en análisis clínicos con el uso concurrente de anakinra y otro agente bloqueador de TNF α , etanercept, sin

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

ningún beneficio clínico agregado en comparación con etanercept solo. Debido a la naturaleza de estos eventos adversos vistos con la combinación de terapia de anakinra y etanercept, las toxicidades también pueden resultar de la combinación de anakinra y otro agente bloqueador de TNF α . Por lo tanto, la combinación de infliximab y anakinra no es recomendada.

Administración concurrente de inhibidores TNF α y abatacept

En análisis clínicos la administración concurrente de antagonistas TNF y abatacept ha sido asociada con un aumento del riesgo de infecciones incluyendo infecciones serias en comparación con antagonistas TNF solos, sin beneficios clínicos aumentados. La combinación de infliximab y abatacept no es recomendada.

Cambio entre DMARDs biológicos

Cuando se cambia de un biológico, los pacientes deben continuarse ser monitoreados para signos y síntomas de infección.

Vacunas

No hay datos disponibles en la respuesta a vacunas con vacunas vivas, o sobre la transmisión secundaria de infección mediante vacunas vivas en los pacientes que reciben terapia anti TNF. Se recomienda que las vacunas vivas no deben ser administradas concurrentemente.

Procesos autoinmunes

La deficiencia relativa de TNF α causada por la terapia anti-TNF puede resultar en el inicio de un proceso autoinmune. Si un paciente desarrolla síntomas que sugieren un síndrome como el lupus después del tratamiento con infliximab y es positivo para anticuerpos en contra del ADN de doble cadena, no se debe dar tratamiento adicional con Remsima.

Eventos neurológicos

El uso de agentes bloqueadores TNF, incluyendo infliximab, ha sido asociado con casos de nuevo inicio o la exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, incluyendo esclerosis múltiple, y trastornos desmielinizantes periféricos, incluyendo síndrome de Guillain-Barre. En pacientes con trastornos desmielinizante pre-existentes o de inicio reciente, los beneficios y riesgos del tratamiento anti-TNF debe ser cuidadosamente considerado antes de la iniciación de la terapia de Remsima. La interrupción de Remsima debe ser considerada si estos trastornos se desarrollan.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos

En las porciones controladas de análisis clínicos de los agentes bloqueadores de TNF, mas casos de neoplasias malignas incluyendo linfoma han sido observados entre los pacientes que reciben un bloqueador TNF en comparación con los pacientes del control. Durante los análisis clínicos de infliximab a través de todas las indicaciones aprobadas la incidencia de linfoma en pacientes tratados con infliximab fue más alta que la esperada en la población general, pero la ocurrencia de linfoma fue rara. En la configuración post-comercialización, los casos de leucemia han sido informados en pacientes tratados con antagonistas TNF. Hay un riesgo en los antecedentes aumentado para linfoma y leucemia en los pacientes de artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria, altamente activa, de larga data, el cual complica la estimación del riesgo.

En un análisis clínico exploratorio evaluando el uso de infliximab en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica de moderada a severa (COPD), mas neoplasias malignas fueron informadas en pacientes tratados con infliximab en comparación con los pacientes control. Todos los pacientes tuvieron historia de tabaquismo fuerte. Debe ponerse en práctica la precaución en la consideración del tratamiento de pacientes con el riesgo aumentado de neoplasias malignas debido al tabaquismo fuerte.

Con el actual conocimiento, el riesgo para el desarrollo de linfomas u otras neoplasias malignas en pacientes tratados con un agente bloqueador TNF no puede ser excluido.

Debe ponerse en práctica la precaución al considerar la terapia de bloqueadores TNF para pacientes con una historia de neoplasias malignas o cuando se considera la continuación del tratamiento en pacientes quienes desarrollan una malignidad.

También debe ponerse en práctica la precaución en pacientes con psoriasis y una historia médica de terapia inmunosupresora extensa o tratamiento PUVA prolongado.

Las neoplasias malignas, algunas fatales, han sido informadas entre niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) tratados con agentes bloqueadores TNF (la iniciación de la terapia ≤ 18 años de edad), incluyendo infliximab en la configuración post-comercialización. Aproximadamente la mitad

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

de los casos fueron linfomas. Los otros casos representaron una variedad de diferentes neoplasias malignas e incluyeron neoplasias malignas usualmente asociadas con inmunosupresión. Un riesgo para el desarrollo de neoplasias malignas en niños y adolescentes tratados con bloqueadores TNF no puede ser excluido.

Casos raros de casos post-comercialización de linfoma de células T hepatoesplénico han sido informados en pacientes tratados con agentes bloqueadores TNF incluyendo infliximab. Este tipo raro de linfoma de células tiene un curso de enfermedad muy agresivo y es comúnmente fatal. Todos los casos de infliximab han ocurrido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa y la mayoría fue informado en adolescentes o adultos jóvenes masculinos. Todos estos pacientes recibieron tratamiento con AZA o 6-MP concomitantemente con inmediatamente previo a infliximab. El riesgo potencial con la combinación de AZA o 6-MP e infliximab debe ser cuidadosamente considerado. Un riesgo de desarrollar linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con Remsima no puede ser.

Todos los pacientes con colitis ulcerativa que están en riesgo aumentado para displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerativa de larga data o colangitis esclerosante primaria), o quienes han tenido una historia previa de displasia o carcinoma de colon deben ser evaluados para displasia a intervalos regulares antes de la terapia y a través del curso de la enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias por recomendaciones locales. Con los actuales datos se desconoce si el tratamiento de infliximab influye en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon.

Ya que la posibilidad del riesgo aumentado del desarrollo de cáncer en pacientes con displasia diagnosticada nuevamente tratados con infliximab no es establecida, el riesgo y los beneficios a los pacientes individuales deben ser cuidadosamente revisada y debe darse consideración de interrumpir la terapia.

Insuficiencia cardiaca

Remsima debe ser utilizada en pacientes con insuficiencia cardiaca leve (NYHA clase I/II). Los pacientes deben ser monitoreados de cerca y Remsima no debe ser continuada en pacientes quienes han desarrollado nuevos o empeoramiento de los síntomas de la insuficiencia cardiaca.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Reacción hematológica

Ha habido informes de pancitopenia, leucopenia, neutropenia, y trombocitopenia en pacientes que reciben bloqueadores TNF, incluyendo infliximab. Todos los pacientes deben ser advertidos de buscar atención médica inmediata si desarrollan signos y síntomas que sugieren discrasias sanguíneas (es decir fiebre persistente, hematomas, sangrado, palidez). La interrupción de la terapia de Remsima debe ser considerada en pacientes con anormalidades hematológicas significativas confirmadas.

Otros

Hay una experiencia de seguridad limitada del tratamiento de infliximab en pacientes quienes se han sometido a procedimientos quirúrgicos, incluyendo artroplastia. La vida media larga de infliximab debe ser tomada en consideración si está planeado un procedimiento quirúrgico. Un paciente que requiere de cirugía mientras se trata con Remsima debe ser monitoreado de cerca para infecciones, y deben tomarse las acciones apropiadas.

La insuficiencia para responder al tratamiento para la enfermedad de Crohn puede indicar la presencia de presencia de una estenosis fibrótica fijada que puede requerir de tratamiento quirúrgico. Los datos disponibles sugieren que infliximab no empeoran o causan estenosis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

La incidencia de infecciones serias en pacientes de 65 años y mayores tratados con infliximab fue mayor que en aquellos por debajo de 65 años de edad. Algunos de ellos tuvieron un resultado fatal. Debe prestarse especial atención sobre el riesgo de infección durante el tratamiento de los ancianos.

Población pediátrica

Infecciones

En análisis clínicos, las infecciones han sido informadas en una alta proporción en pacientes pediátricos en comparación con pacientes adultos.

Vacunas

Es recomendable que los pacientes con enfermedad de Crohn pediátricos, de ser posible, sean actualizados con todas las vacunas de acuerdo con las pautas de vacunación actuales, previo a la iniciación de la terapia de Remsima.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos

Las neoplasias malignas, algunas fatales, han sido informadas entre niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) tratados con agentes bloqueadores TNF (la iniciación de la terapia ≤ 18 años de edad), incluyendo infliximab en el ajuste post-comercialización. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos presentaron una variedad de diferentes de neoplasias malignas e incluyeron neoplasias malignas comúnmente asociadas con la inmunosupresión. Un riesgo para el desarrollo de neoplasias malignas en niños y adolescentes tratados con bloqueadores TNF no puede ser excluido.

Casos raros de linfoma de células T hepatoesplénico ha sido informado en pacientes tratados con agentes bloqueadores TNF incluyendo infliximab. Este raro tipo de linfoma de células T tiene un curso de enfermedad muy agresivo y es comúnmente fatal. Todos los casos de infliximab han ocurrido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa y la mayoría fue informado en adolescentes o adultos jóvenes masculinos. Todos estos pacientes recibieron tratamiento con AZA o 6-MP concomitante con o inmediatamente previo a infliximab. El riesgo potencial con la combinación de AZA o 6-MP e infliximab debe ser cuidadosamente considerado. Un riesgo para el desarrollo de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con Remsima no puede ser excluido

Advertencias: Mujeres con potencial de maternidad

Las mujeres con potencial de maternidad deben utilizar un método anticonceptivo adecuado para prevenir embarazo y continuar su uso durante al menos 6 meses después del último tratamiento de Remsima.

Embarazo

El numero moderado (aproximadamente 450) de embarazos recopilados prospectivamente expuestos a infliximab con resultados conocidos, incluyendo un número limitado (aproximadamente 230) expuestos durante el primer trimestre, no indicaron efectos inesperados en el resultado del embarazo. Debido a la inhibición de TNF α , infliximab administrado durante el embarazo puede afectar la respuesta inmune normal en el recién nacido. En un análisis de toxicidad para el desarrollo conducido en ratones utilizando un anticuerpo análogo que inhibe selectivamente la actividad funcional de TNF α del ratón, no hubo indicación de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

La experiencia clínica disponible es muy limitada para excluir un riesgo, y la administración de infliximab es por lo tanto no recomendada durante el embarazo.

Infliximab atraviesa la placenta y ha sido detectado hasta seis meses en el suero de infantes nacidos de mujeres tratadas con infliximab durante el embarazo. En consecuencia, estos infantes pueden estar en riesgo aumentado para infección. La administración de vacunas vivas a infantes expuestos a infliximab en el útero no es recomendado durante 6 meses después de la última infusión de infliximab de la madre durante el embarazo.

Lactancia materna

No se conoce si infliximab es excretado en la leche humana o absorbido sistémicamente después de la ingestión. Ya que las inmunoglobulinas son excretadas en la leche, las mujeres no deben lactar durante al menos 6 meses después del tratamiento de Remsima.

Fertilidad

Hay insuficientes datos preclínicos para concluir sobre los efectos de infliximab sobre la fertilidad y la función reproductiva general

Reacciones adversas: Durante los análisis clínicos, 621 pacientes con artritis reumatoide y 250 pacientes con espondilitis anquilosante fueron expuestos a Remsima. El perfil de seguridad de Remsima observado en estos análisis clínicos fue consistente con aquel previamente informado para el producto de referencia utilizado en estos análisis.

En ensayos clínicos previos con el producto de referencia, la infección del tracto respiratorio superior fue la reacción adversa de la droga más común (ADR) informada, ocurriendo en un 25.3% de los pacientes tratados con infliximab en comparación con un 16.5% de los pacientes del control.

El ADRs más serio asociado con el uso de bloqueadores TNF que ha sido informado para infliximab incluye la reactivación de HBV, CHF, infecciones serias (incluyendo sepsia, infecciones oportunistas y TB), enfermedad del suero (reacciones de hipersensibilidad retardadas), reacciones hematológicas, lupus eritematoso sistémico/síndrome como el lupus, trastornos desmielinizantes, eventos hepatológicos, linfoma, HSTCL, absceso perianal o intestinal (en la enfermedad de Crohn), y reacciones de infusiones serias.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

La Tabla 1 lista las reacciones adversas basadas en la experiencia sobre análisis clínicos tales como reacciones adversas, algunas con resultado fatal, informado como experiencia post-comercialización del producto de referencia.

Dentro de las clases de sistemas de órganos, las reacciones adversas son enumeradas según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); no común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raro ($< 1/10,000$), desconocido (no puede ser estimado de los datos disponibles). Ya que los eventos post-comercialización son informados voluntariamente de una población de tamaño desconocido, no es posible estimar su frecuencia. Sin embargo la frecuencia de estas reacciones adversas se categoriza como “desconocida”.

Tabla 1 Efectos indeseados en los análisis clínicos y de experiencia post-comercialización

<i>Infecciones e infestaciones</i>	
Muy común	Infección viral (ej. influenza, infección del virus del herpes)
Común	Infecciones bacterianas (ej. sepsia, celulitis, abscesos)
No común	Tuberculosis, infecciones fúngicas (ej. candidiasis)
Raro	Meningitis, infecciones oportunistas (tales como infecciones fúngicas invasivas [neumocistosis, histoplasmosis, aspergilosis, coccidioidomicosis, criptococosis, blastomicosis], infecciones bacterianas [micobacterias atípicas, listeriosis, salmonelosis], e infecciones virales [citomegalovirus]), infecciones parasitarias, reactivación de hepatitis B
<i>Neoplasma benigno, maligno e inespecífico (incluyendo quistes y pólipos)</i>	
Raro	Linfoma, linfoma no-Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, leucemia
Desconocido	Linfoma de células T hepatoesplénico (primariamente en adolescentes y adultos jóvenes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa)
<i>Trastornos de la sangre y sistema linfático</i>	
Común	Neutropenia, leucopenia, anemia, linfadenopatía
No común	Trombocitopenia, linfopenia, linfocitosis

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Raro	Agranulocitosis, purpura trombocitopénica trombótica, pancitopenia, anemia hemolítica, purpura trombocitopénica idiopática
<i>Trastorno del sistema inmune</i>	
Común	Síntomas respiratorios alérgicos
No común	Reacción anafiláctica, síndrome como el lupus, enfermedad del suero o reacción como la enfermedad del suero
Raro	Shock anafiláctico, vasculitis, reacción parecida a sarcoide
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
Común	Depresión, insomnio
No común	Amnesia, agitación, confusión, somnolencia, nerviosismo
Raro	Apatía
<i>Trastorno del sistema nervioso</i>	
Muy común	Dolor de cabeza
Común	Vértigo, mareos, hipoestesia, parestesia
No común	Convulsiones, neuropatía
Raro	Mielitis transversa, trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central (enfermedad como la esclerosis múltiple), trastornos desmielinizantes periféricos (tales como síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria y neuropatía motora multifocal)
<i>Trastornos de la vista</i>	
Común	Conjuntivitis
No común	Queratitis, edema periorbital, orzuelo
Raro	Endoftalmitis
Desconocido	Perdida visual transitoria que ocurre durante o dentro de las dos horas de la infusión
<i>Trastornos cardíacos</i>	
Común	Taquicardia, palpitación
No común	Insuficiencia cardíaca (nueva o empeorada), arritmia, síncope, bradicardia
Raro	Cianosis, derrame pericárdico

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Desconocido	Isquemia miocárdica /infarto al miocardio que ocurre durante o dentro de dos horas de la infusión
<i>Trastornos vasculares</i>	
Común	Hipotensión, hipertensión, equimosis, vaporones, enrojecimiento
No común	Isquemia periférica, tromboflebitis, hematoma
Raro	Insuficiencia circulatoria, petequia, vasoespasmo
<i>Trastornos respiratorios, torácico y mediastinal</i>	
Muy común	Infección en el tracto respiratorio superior, sinusitis
Común	Infección en el tracto respiratorio inferior (ej. bronquitis, neumonía), disnea, epistaxis
No común	Edema pulmonar, broncoespasmo, pleuritis, derrame pleural
Raro	Enfermedad de pulmón intersticial (incluyendo enfermedad rápidamente progresiva, fibrosis de pulmón y neumonitis)
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Muy común:	Dolor abdominal, náuseas
Común:	Hemorragia gastrointestinal, diarrea, dispepsia, reflujo gastroesofágico, constipación
No común	Perforación intestinal, estenosis intestinal, diverticulitis, pancreatitis, queilitis
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	
Común	Función hepática anormal, transaminasas aumentadas
No común	Hepatitis, daño hepatocelular, colecistitis
Raro	Hepatitis autoinmune hepatitis, ictericia
Desconocido	Insuficiencia hepática
<i>Trastornos en la piel y tejido subcutáneo</i>	
Común	Inicio de psoriasis o empeoramiento, incluyendo psoriasis pustulosa (primarily palm & soles), urticaria, erupción, prurito, hiperhidrosis, piel seca, dermatitis fúngica, eczema, alopecia
No común	Erupción bullosa, onicomicosis, seborrea, rosácea, papiloma de piel, hiperqueratosis, pigmentación de la piel anormal

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Raro	Necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, forunculosis
<i>Trastornos del tejido conectivo y musculoesqueletal</i>	
Común	Artralgia, mialgia, dolor de espalda
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	
Común	Infección del tracto urinario
No común	Pielonefritis
<i>Trastornos en el sistema reproductivo y mamas</i>	
No común	Vaginitis
<i>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</i>	
Muy común	Reacción relacionada con la infusión, dolor
Común	Dolor de pecho, fatiga, fiebre, reacción en el sitio de inyección, escalofríos, edema
No común	Problemas de cicatrización
Raro	Lesión granulomatosa
<i>Investigaciones</i>	
No común	Autoanticuerpo positivo
Raro	Factor del complemento anormal

Reacciones relacionadas con la infusión: Una reacción relacionada con la infusión ha sido definida en los análisis clínicos como cualquier evento adverso que ocurre durante una infusión o dentro de 1 hora después de la infusión. En los análisis clínicos fase 3, 18% de los pacientes tratados con infliximab en comparación con 5% de los pacientes tratados con placebo experimentaron una reacción relacionada con la infusión. En general, una proporción más alta de pacientes que reciben monoterapia de infliximab experimentaron una reacción relacionada con la infusión en comparación con los pacientes que reciben infliximab con inmunomoduladores concomitantemente. Aproximadamente 3% de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a las reacciones de las infusiones y todos los pacientes se recuperaron con o sin terapia médica. De los pacientes tratados con infliximab que presentaron reacción a la infusión durante el periodo de inducción, en la semana 6, el 27% experimentaron una reacción durante el periodo de mantenimiento, de la semana 7 a la semana 54. De los pacientes que no presentaron reacción a la infusión durante el periodo de inducción, el 9% experimento una reacción durante el periodo de mantenimiento.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

En un análisis clínico los pacientes con artritis reumatoide (ASPIRE), las infusiones debieron que ser administradas por encima de 2 horas para las 3 primeras infusiones. La duración de las infusiones subsecuentes puede ser acortada a no menos de 40 minutos en los pacientes que no presentaron reacciones de la infusión serias. En este ensayo, el 60% de los pacientes (686 fuera de 1,040) recibieron al menos una infusión más corta de 90 minutos o menos y 44% de los pacientes (454 fuera de 1,040) recibieron al menos una infusión más corta de 60 minutos o menos. De los pacientes tratados con infliximab quienes recibieron al menos una infusión más corta, las reacciones relacionadas con la infusión ocurrieron en 15% de los pacientes y las reacciones de infusión serias ocurrieron en 0.4 % de los pacientes.

En un análisis clínico de pacientes con enfermedad de Crohn (SONIC), las reacciones relacionadas con la infusión ocurrieron en 16.6% (27/163) de los pacientes que recibieron monoterapia de infliximab, 5% (9/179) de los pacientes que recibieron infliximab en combinación con AZA, y 5.6% (9/161) de los pacientes que recibieron monoterapia de AZA. Una reacción de infusión seria (<1%) ocurrió en un paciente en monoterapia de infliximab.

En la experiencia post-comercialización, caso de reacciones parecidas a la anafilaxis, incluyendo edema laríngeo/faríngeo y broncoespasmo severo, y convulsiones han sido asociados con la administración de infliximab. Los casos extremadamente raros de pérdida de la visión transitoria e infarto/isquemia miocárdica que ocurren durante o dentro de las 2 horas de infusión de infliximab también han sido informados.

Reacciones de la infusión después de la re-administración de infliximab: Un análisis clínico en pacientes con psoriasis de moderada a severa fue designado para evaluar la eficacia y seguridad de la terapia mantenida a largo plazo versus el re-tratamiento con un régimen de inducción de infliximab (máximo de cuatro infusiones en 0, 2, 6 y 14 semanas) después de la enfermedad. Los pacientes no recibieron terapia inmunosupresora concomitante. En el lado de re-tratamiento, 4% (8/219) de los pacientes experimentaron una reacción seria a la infusión <1% (1/222) en la terapia de mantenimiento. La mayoría de las reacciones de infusión serias ocurrieron en la segunda infusión en la Semana 2. El intervalo entre la última dosis de mantenimiento y la primera dosis de re-inducción oscilo entre 35-321 días. Los síntomas incluyeron, pero no se limitaron a, disnea, urticaria, edema facial, e hipotensión. En todos los casos, el tratamiento de infliximab fue interrumpido y/u otro tratamiento instituido con la completa mejoría de los signos y síntomas.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Hipersensibilidad retardada: En análisis clínicos las reacciones de hipersensibilidad retardada han sido No comunes y han ocurrido después de intervalos libres de infliximab de menos de 1 año. En los análisis de psoriasis, las reacciones de hipersensibilidad retardada ocurren temprano en el curso del tratamiento. Los signos y síntomas incluyendo mialgia y/o artralgia con fiebre y/o erupción cutánea, con algunos pacientes que experimentan prurito, edema facial, de manos y labios, disfagia, urticaria, dolor de garganta y dolor de cabeza.

Hay datos insuficientes en la incidencia de las reacciones de hipersensibilidad retardada después de intervalos libres de infliximab de más de 1 año pero los datos limitados de los análisis clínicos sugieren un riesgo aumentado para la hipersensibilidad retardada con el aumento del intervalo libre de infliximab.

De 1 año con infusiones repetidas en pacientes con enfermedad de Crohn (análisis ACCENT I), la incidencia de reacciones como la enfermedad del suero fue 2.4%.

Immunogenicidad:

En análisis clínicos que comparan Remsima con el producto de referencia, el número de pacientes que desarrollaron anticuerpos contra infliximab fue similar en ambos grupos de tratamientos en cada punto de tiempo del análisis. En el análisis con pacientes con espondilitis anquilosante, los anticuerpos para infliximab fueron detectados en 30 pacientes (23.4%) en el grupo de Remsima, en comparación a 25 pacientes (20.5%) en el grupo de referencia en la Semana 3^o del tratamiento. En el análisis con pacientes con artritis reumatoide, los anticuerpos contra infliximab fueron detectados en 121 pacientes (40.2%) en el grupo de Remsima, en comparación a 120 pacientes (39.9%) en el grupo de referencia en la Semana 30 de tratamiento.

La comparación de estos datos de inmunogenicidad con los datos históricos descritos para el producto de referencia de abajo está restringida debido a las diferencias de los métodos utilizados.

En análisis previos sobre el producto de referencia ha sido informado que los pacientes quienes desarrollan anticuerpos para infliximab tenían más probabilidades (aproximadamente de 2-3 veces) de desarrollar reacciones relacionadas con la infusión. El uso de agentes inmunosupresores parece reducir la frecuencia de las reacciones relacionadas con la infusión.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

En análisis clínicos previos que utilizan dosis únicas y múltiples del producto de referencia, las cuales oscilan desde 1 a 20 mg/kg, los anticuerpos para infliximab fueron detectados en 14% de los pacientes sin ninguna terapia inmunosupresora, y en 24% de los pacientes sin terapia inmunosupresora. En pacientes con artritis reumatoide quienes recibieron el régimen de dosis de tratamiento repetidas recomendadas con metotrexato, 8% de los pacientes desarrollaron anticuerpos para infliximab. En los pacientes de artritis psoriásica quienes recibieron 5 mg/kg con y sin metotrexato, los anticuerpos en total ocurrieron en 15% de los pacientes (los anticuerpos ocurrieron en 4% de los pacientes que recibieron metotrexato y en 26% de los pacientes que no recibieron metotrexato en el inicio). En los pacientes de enfermedad de Crohn quienes recibieron tratamiento de mantenimiento, los anticuerpos para infliximab en total ocurrieron en 3.3% de los pacientes que recibieron inmunosupresores y en 13.3% de los pacientes que no recibieron inmunosupresores. La incidencia de anticuerpos fue de 2-3 veces mayor para los pacientes tratados episódicamente. Debido a las limitaciones metodológicas, un ensayo negativo no excluyó la presencia de anticuerpos para infliximab. Algunos pacientes que desarrollaron altos títulos de anticuerpos para infliximab tuvieron evidencia de la eficacia reducida. En los pacientes de psoriasis tratados con infliximab como régimen de mantenimiento en la ausencia de inmunomoduladores concomitantes, aproximadamente el 28% desarrollo anticuerpos para infliximab.

Infecciones: Tuberculosis, infecciones bacterianas, incluyendo sepsia y neumonía, nicótica invasiva, viral, y otras infecciones oportunistas han sido observadas en pacientes que reciben infliximab. Algunas de estas infecciones han sido fatales; la infección oportunista más común informada con una tasa de mortalidad de >5% incluye neumocistosis, candidiasis, listeriosis y aspergilosis.

En análisis clínicos el 36% de los pacientes tratados con infliximab fueron tratados por infecciones en comparación con el 5% de los pacientes tratados con placebo.

En los análisis clínicos de la artritis reumatoide, la incidencia de infecciones serias incluyendo neumonía fue mayor en los pacientes tratados con infliximab más metotrexato en comparación con metotrexato solo especialmente en dosis de 6 mg/kg o mayores.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

En los informes espontáneos post-comercialización, las infecciones son el evento adverso serio más común. Algunos de estos casos han tenido un resultado fatal. Cerca de 50% de las muertes informadas han sido asociadas con infección. Los casos de tuberculosis, algunas veces fatal, incluyendo la tuberculosis miliar y tuberculosis sin localización extra-pulmonar han sido informados.

Las neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos: En análisis clínicos con infliximab en los cuales fueron tratados 5,780 pacientes, representando 5,494 años paciente, 5 casos de linfomas y 26 de neoplasias malignas no-linfoma en 1,600 pacientes tratados con placebo representando 941 años paciente.

En el seguimiento de seguridad a largo plazo de los análisis clínicos con infliximab de hasta 5 años, representando 6,234 años paciente (3,210 pacientes), 5 casos de linfoma y 38 casos de neoplasias malignas no-linfoma fueron informados.

Los casos de neoplasias malignas, incluyendo linfoma, también han sido informados en la configuración post-comercialización.

En un análisis clínico exploratorio que involucra a pacientes con COPD de moderado a severo que fueron actuales fumadores, 157 pacientes adultos tratados con infliximab en dosis similares a las utilizadas en la artritis reumatoide y en la enfermedad de Crohn. Nueve de estos pacientes desarrollaron neoplasias malignas, incluyendo 1 linfoma. La duración media del seguimiento fue 0.8 años (incidencia 5.7% [95% CI 2.65% - 10.6%]). Hubo una neoplasia maligna informada entre 77 pacientes del control (la duración media del seguimiento 0.8 años; incidencia 1.3% [95% CI 0.03% - 7.0%]). La mayoría de las neoplasias malignas desarrolladas en el pulmón o en la cabeza y cuello.

Además, los casos post-comercialización raros de linfoma de células T hepatoesplénico han sido informados en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa tratados con infliximab, la mayoría de los cuales fueron adolescentes o jóvenes adultos masculinos.

Insuficiencia cardiaca: En un análisis fase II encaminado a evaluar el infliximab en la insuficiencia cardiaca congestiva (CHF), se observó una alta incidencia de mortalidad debido al empeoramiento de la insuficiencia cardiaca en pacientes tratados con infliximab, especialmente aquellos tratados con la dosis más alta de 10 mg/kg (es decir el doble de la dosis máxima aprobada). En este análisis

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

150 pacientes con NYHA Clase III-IV CHF (fracción de eyección ventricular izquierda $\leq 35\%$) fueron tratados con 3 infusiones de infliximab de 5 mg/kg, 10 mg/kg, o el placebo durante 6 semanas. A las 38 semanas, 9 de 101 pacientes tratados con infliximab (2 en 5 mg/kg y 7 en 10 mg/kg) murieron en comparación a una muerte entre los 49 pacientes sobre el placebo.

Ha habido informes post-comercialización de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, con o sin factores de precipitación identificables, en pacientes tomando infliximab. También ha habido raros informes post-comercialización de nuevas insuficiencias cardiacas, incluyendo insuficiencia cardiaca en pacientes sin conocimiento de enfermedad cardiovascular pre-existente. Algunos de estos pacientes han estado por debajo de los 50 años de edad.

Eventos hepatobiliares: En análisis clínicos, elevaciones de leves a moderadas de ALT y AST han sido observadas en pacientes que reciben infliximab sin progresión a lesión hepática severa. Las elevaciones de ALT ≥ 5 x Limite Superior de lo Normal (ULN) ha sido observado (ver Tabla 2). Se observó elevaciones de aminotransferasas (ALT mas Común que AST) en una proporción mayor de pacientes que recibieron infliximab que en los controles, ambos cuando el infliximab fue administrado como monoterapia y cuando fue utilizado en combinación con otros agentes inmunosupresores. La mayoría de las anomalías de aminotransferasa fueron transitorias; sin embargo, un número pequeño de pacientes experimentaron elevaciones más prolongadas. En general, los pacientes quienes desarrollaron elevaciones de ALT y AST fueron asintomáticos, y las anomalías disminuyeron o se resolvieron con la continuación o interrupción de infliximab, o la modificación de la terapia concomitante. En la vigilancia post-comercialización, casos muy raros de ictericia y hepatitis, algunos con figuras de hepatitis autoinmune, fueron informados en pacientes que reciben infliximab.

Tabla 2: Proporción de pacientes con actividad ALT aumentada en análisis clínicos

Indicación	Numero de pacientes ³		Seguimiento medio (semanas) ⁴		\geq x ULN		≥ 5 x ULN	
	Placebo	Infliximab	placebo	Infliximab	placebo	Infliximab	placebo	Infliximab
Artritis Reumatoide ¹	375	1087	58.1	58.3	3.2%	3.9%	0.8%	0.9%
Enfermedad de Crohn ²	324	1034	53.7	54.0	2.2%	4.9%	0.0%	1.5%

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Indicación	Numero de pacientes ³		Seguimiento medio (semanas) ⁴		≥ x ULN		≥5 x ULN	
	Placebo	Infliximab	placebo	Infliximab	placebo	Infliximab	placebo	Infliximab
Enfermedad de Crohn pediátrica	N/A	139	N/A	53.0	N/A	4.4%	N/A	1.5%
Colitis ulcerativa	242	482	30.1	30.8	1.2%	2.5%	0.4%	0.6%
Espondilitis anquilosante	76	275	24.1	101.9	0.0%	9.5%	0.0%	3.6%
Artritis psoriásica	98	191	18.1	39.1	0.0%	6.8%	0.0%	2.1%
Psoriasis de placa	281	1,175	16.1	50.1	0.4%	7.7%	0.0%	3.4%

- ¹ Los pacientes del placebo recibieron metotrexato mientras los pacientes de infliximab recibieron ambos infliximab y metotrexato.
- ² Los pacientes del placebo en los 2 análisis de Fase III en la enfermedad de Crohn, ACENTO I y ACENTO II, recibieron una dosis inicial de 5 mg/kg de infliximab al inicio del análisis y estuvieron con placebo en la fase de mantenimiento. Los pacientes quienes fueron randomizados al grupo de mantenimiento del placebo y luego más tarde cruzado a infliximab están incluidos en el grupo de infliximab en el análisis ALT. En el ensayo Fase IIIb en la enfermedad de Crohn, SONIC, los pacientes del placebo recibieron AZA 2.5 mg/kg/día como el control activo, además de infusiones del infliximab del placebo.
- ³ Número de pacientes evaluados para ALT.
- ⁴ El seguimiento medio está basado en los pacientes tratados.

Anticuerpos antinucleares (ANA)/Anticuerpos anti-doble-cadena de ADN (dsADN):

Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con infliximab en los análisis clínicos quienes fueron ANA negativos al inicio desarrollaron ANA positivos durante el análisis en comparación con aproximadamente un-quinto de los pacientes tratados con placebo. Anticuerpos anti dsDNA fueron recientemente detectados en aproximadamente 17% de pacientes tratados con infliximab en comparación con 0% de pacientes tratados con placebo. En la última evaluación, 57% de los pacientes tratados con infliximab permanecieron anti-dsDNA positivos. Informes de lupus y síndrome parecido al lupus, sin embargo permanecieron No común.

Población pediátrica

Pacientes con artritis reumatoide juvenil:

Infliximab ha sido estudiado en un análisis clínico en 120 pacientes (con edades entre: 4-17 años de edad) con artritis reumatoide juvenil activa a pesar de metotrexato. Los pacientes recibieron 3 o 6 mg/kg de infliximab como un régimen de inducción de 3 dosis (semanas 0, 2, 6 o semanas 14, 16, 20,

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

respectivamente) seguido por una terapia de mantenimiento cada 8 semanas, en combinación con metotrexato.

Reacciones de la infusión: Las reacciones de la infusión ocurrieron en 35% de los pacientes con artritis reumatoide juvenil que recibieron 3 mg/kg en comparación con 17.5% de los pacientes que recibieron 6 mg/kg. En el grupo de infliximab de 3 mg/kg infliximab, 4 de 60 pacientes presentaron una reacción de la infusión seria y 3 pacientes informaron una posible reacción anafiláctica (2 de las cuales fueron entre las reacciones de infusión serias). En el grupo de 6 mg/kg, 2 de 57 pacientes presentaron reacción de la infusión seria, uno de los cuales tuvo una posible reacción anafiláctica.

Immunogenicidad: Los anticuerpos para infliximab se desarrollaron en 38% de los pacientes que recibieron 3 mg/kg en comparación con 12% de los pacientes que recibieron 6 mg/kg. Los títulos de los anticuerpos fueron notablemente superiores para 3 mg/kg en comparación con el grupo de 6 mg/kg.

Infecciones: Las infecciones ocurrieron en un 68% (41/60) de los niños que recibieron 3 mg/kg durante 52 semanas, 65% (37/57) de los niños que recibieron infliximab 6 mg/kg durante 38 semanas y 47% (28/60) de los niños que recibieron el placebo durante 14 semanas.

Pacientes con enfermedad de Crohn pediátricos:

Los siguientes eventos adversos fueron informados más comúnmente en pacientes con enfermedad de Crohn pediátricos en el análisis REACH que en pacientes adultos con enfermedad de Crohn: anemia (10.7%), sangre en las heces (9.7%), leucopenia (8.7%), enrojecimiento (8.7%), infección viral (7.8%), neutropenia (6.8%), fractura de hueso (6.8%), infección bacteriana (5.8%), y reacción alérgica del tracto respiratorio (5.8%). Otras consideraciones especiales son discutidas a continuación.

Reacciones relacionadas con la infusión: En REACH, 17.5% de los pacientes randomizados experimentaron 1 o más reacciones a la infusión. No hubo reacciones a la infusión serias, y 2 sujetos en REACH presentaron reacciones anafilácticas no serias.

Immunogenicidad: Los anticuerpos para infliximab fueron detectados en 3 (2.9%) pacientes pediátricos.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Infecciones: En el análisis REACH, las infecciones fueron informadas en 56.3% de los sujetos randomizados tratados con infliximab. Las infecciones fueron informadas más frecuentemente para los sujetos que recibieron infusiones de semanas q8 en oposición a infusiones de semanas q12 (73.6% y 38.0%, respectivamente), mientras que las infecciones serias fueron informadas para 3 sujetos en la semana q8 y 4 sujetos en el grupo de tratamiento de mantenimiento en la semana q12. Las infecciones más comúnmente informadas fueron infección del tracto respiratorio superior y faringitis, y la infección sería más comúnmente informada fue absceso. Se informaron 3 casos de neumonía (1 serio) y 2 casos de herpes zoster (ambos no serios).

Los eventos adversos serios espontáneos post-comercialización con infliximab en la población pediátrica han incluido neoplasias malignas incluyendo linfomas de células T hepatoesplénico, anormalidades de la enzima hepática transitoria, síndrome parecido al lupus, y auto-anticuerpos positivo.

Información adicional sobre las poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

En análisis clínicos de la artritis reumatoide, la incidencia de las infecciones serias fue mayor en los pacientes de 65 años y mayores tratados con infliximab mas metotrexato (11.3%) que en aquellos por debajo de 65 años de edad (4.6%). En pacientes tratados solo con metotrexato, la incidencia de infecciones serias fue 5.2% en pacientes de 65 años y mayores en comparación a 2.7% en pacientes por debajo de 65.

Dosificación y grupo etario:

El médico decidirá su dosis (en mg) y cuan seguido se le administrara Remsima. Esto dependerá de su enfermedad, peso y que tan bien usted responda a Remsima.

La dosis y el número de viales de Remsima necesitan ser calculados. Cada vial de Remsima contiene 100 mg de infliximab. El volumen total requerido de solución de Remsima reconstituida debe ser calculado.

La tabla de abajo muestra cuán seguido usted recibirá esta medicina.

1 ^{er} tratamiento	0 semanas
2 ^{do} tratamiento	2 semanas después de su 1er tratamiento
3 ^{er} tratamiento	6 semanas después de su 1er tratamiento

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Otros tratamientos	Cada 6 a 8 semanas dependiendo de su enfermedad
--------------------	---

Artritis reumatoide

La dosis recomendada es 3 mg para cada kg de peso corporal.

Artritis psoriásica, espondilitis anquilosante (enfermedad de Bechterew), psoriasis, colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn

La dosis recomendada es 5 mg para cada kg de peso corporal.

Uso en niños

Remsima debe ser solo utilizada en niños si ellos están siendo tratados para enfermedad de Crohn. Estos niños deben tener 6 años de edad o más.

Vía de administración: Intravenosa (Infusión)

Interacciones: No se han realizado análisis de interacciones.

En los pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, hay indicaciones de que el uso concomitante con metotrexato y otros inmunomoduladores reducen la formación de anticuerpos contra infliximab y aumenta las concentraciones de infliximab en el plasma. Sin embargo, los resultados son inciertos debido a las limitaciones en los métodos utilizados para los análisis del suero de infliximab y anticuerpos en contra de infliximab.

Los corticosteroides no parecen afectar la farmacocinética de infliximab a una extensión clínicamente relevante.

La combinación de Remsima y anakinra o abatacept no está recomendada.

Es recomendable que las vacunas vivas no se administren concurrentemente con Remsima.

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.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Aprobación de inserto Versión 1 – 08/2013.
- Autorización de tarjeta de alerta para el paciente

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 las siguientes indicaciones, así:

Composición: Cada vial contiene 100 mg de infliximab.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Unidosis

Cada vial debe ser reconstituido con 10 mL de agua para inyección.

Indicaciones:

- **Artritis reumatoide:**

Remsima[®], en combinación con metotrexato, está indicada para la reducción de los signos y síntomas en tanto como la mejora en la función física en:

- **Pacientes adultos con la enfermedad activa cuando la respuesta a las drogas antirreumáticas que modifican la enfermedad (DMARDs), incluyendo metotrexato, han sido inadecuadas.**

En esta población de pacientes, ha sido demostrada una reducción de la tasa de progresión del daño de la articulación, como es medida mediante rayos- X.

Enfermedad de Crohn en Adultos:

Remsima[®] está indicada para:

- **en el Tratamiento de enfermedad de Crohn activa de moderada a severa, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de terapia completo y adecuado con un corticosteroides y/o un inmunosupresor; o que son intolerantes a o tienen contraindicaciones médicas para tales terapias.**
- **tratamiento de la enfermedad de Crohn activa fistulizante, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de curso de terapia**

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

completo y adecuado con tratamiento convencional (incluyendo antibióticos, drenaje y terapia inmunosupresiva).

Enfermedad de Crohn Pediátrica

Remsima[®] está indicada para la enfermedad de Crohn activa severa, en pacientes pediátricos con edades entre 6 y 17 años, los cuales no han respondido a la terapia convencional que incluye un corticosteroides, un inmunomodulador y una terapia de nutrición primaria; o quienes son intolerantes a o tienen contraindicaciones para tales terapias. El Infliximab ha sido estudiado solo en combinación con la terapia inmunosupresiva convencional.

Colitis Ulcerativa

Remsima[®] está indicada para el tratamiento de la colitis ulcerativa activa de moderada a severa en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o son intolerantes a o tienen contraindicaciones médicas para tales terapias.

Espondilitis Anquilosante

Remsima[®] está indicada para la espondilitis anquilosante activa severa, en pacientes adultos que han respondido inadecuadamente a la terapia convencional.

Artritis psoriásica

Remsima[®] está indicada para el tratamiento de la artritis psoriásica progresiva y activa en pacientes adultos cuando la respuesta a terapia DMARD previa ha sido inadecuada.

Remsima[®] debe ser administrada

- En combinación con metotrexato
- O sola en pacientes que muestran intolerancia a metotrexato o en quienes está contraindicado el metotrexato.

Infliximab ha demostrado la mejora en la función física en pacientes con artritis psoriásica, y reducir la tasa de progresión del daño de la articulación periférica como es medido mediante rayos-X en pacientes con subtipos simétricos poliarticulares de la enfermedad.

Psoriasis

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Remsima® está indicada para el tratamiento de la psoriasis de placa severa en pacientes adultos que no responden a, o que tienen una contraindicación a, o son intolerantes a otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o PUVA.

La Sala considera que se debe retirar lo referente a la indicación: “Pacientes adultos con enfermedad severa, activa y progresiva no tratados previamente con metotrexato u otra DMARDs”

Contraindicaciones: Pacientes con una historia de hipersensibilidad a infliximab, a otras proteínas murinas, o a alguno de los excipientes.

Pacientes con tuberculosis u otras infecciones severas tales como sepsis, abscesos, e infecciones oportunistas.

Pacientes con insuficiencia cardiaca de moderada a severa (NYHA clase III/IV).

Precauciones: Reacciones de la infusión e hipersensibilidad
Infliximab ha sido asociado con reacciones agudas relacionadas con la infusión, incluyendo shock anafiláctico, y reacciones de hipersensibilidad retardadas.

Reacciones de la infusión agudas incluyendo reacciones anafilácticas pueden desarrollarse durante (dentro de segundos) o dentro de algunas horas después de la infusión. En las reacciones de la infusión agudas, la infusión puede ser interrumpida inmediatamente. El equipo de emergencia, tal como adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y una vía aérea artificial debe estar disponible. Los pacientes pueden ser pre tratados con un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol para prevenir los efectos leves y transitorios.

Los anticuerpos para infliximab pueden desarrollarse y pueden estar asociados con un aumento de la frecuencia de las reacciones de la infusión. Una baja proporción de las reacciones de la infusión fueron reacciones alérgicas serias. También se ha observado una asociación entre el desarrollo de los anticuerpos para infliximab y la duración reducida de la respuesta. La administración concomitante de inmunomoduladores ha sido asociada con una incidencia menor de anticuerpos para infliximab y una disminución de la frecuencia de las

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

reacciones de la infusión. El efecto de la terapia de inmunomoduladores concomitante fue más profundo en pacientes tratados episódicamente que en pacientes administrados con terapia de mantenimiento. Los pacientes que interrumpieron los inmunosupresores previo o durante el tratamiento de infliximab se encuentran en un riesgo mayor de desarrollar estos anticuerpos. Los anticuerpos para infliximab no siempre pueden ser detectados en las muestras de suero. Si ocurren reacciones serias, debe darse tratamiento sintomático y no deberán administrarse más infusiones de Remsima®.

En análisis clínicos, han sido informadas reacciones retardadas de hipersensibilidad. Los datos disponibles sugieren un riesgo aumentado para la hipersensibilidad retardada con el aumento del intervalo libre de Remsima®. A los pacientes se les debe recomendar buscar consejo médico inmediato si experimentan algún evento adverso retardado. Si los pacientes son re-tratados después de un periodo prolongado, deberán ser monitoreados de cerca para signos y síntomas de hipersensibilidad retardada.

Infecciones

Los pacientes deben ser monitoreados de cerca para infecciones incluyendo tuberculosis antes, durante y después del tratamiento con infliximab. Debido a que la eliminación de infliximab puede tomar hasta seis meses, el monitoreo debe continuarse a lo largo de este periodo. No se deberá dar tratamiento adicional con Remsima® si un paciente desarrolla una infección seria o sepsis.

Debe tenerse cuidado al considerar el uso de Remsima® en pacientes con infección crónica o una historia de infecciones recurrentes, incluyendo terapia inmunosupresora concomitante. Los pacientes deben ser advertidos de y evitar la exposición a factores de riesgo potenciales de infección según corresponda.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) media la inflamación y modula la respuesta inmune celular. Los datos experimentales demuestran que TNF α es esencial para el aclaramiento de las infecciones intracelulares. La experiencia clínica demuestra que la defensa del huésped contra la infección está comprometida en algunos pacientes tratados con infliximab.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Cabe destacar que la supresión de TNF α puede enmascarar los síntomas de infección tal como la fiebre. El temprano reconocimiento de las presentaciones clínicas atípicas e infecciones serias y de las presentaciones clínicas típicas de las infecciones inusuales y raras es crítico a fin de minimizar los retardos en el diagnóstico y tratamiento.

Los pacientes que toman bloqueadores-TNF son más susceptibles a infecciones serias.

La tuberculosis, infecciones bacterianas, incluyendo sepsis y neumonía, viral, y otras infecciones oportunistas han sido observadas en pacientes tratados con infliximab. Algunas de estas infecciones han sido fatales; las infecciones oportunistas más frecuentemente informadas con una tasa de mortalidad de >5% incluye neumocistosis, candidiasis, listeriosis y aspergilosis.

Los pacientes que desarrollan una nueva infección mientras están en tratamiento con Remsima[®], deben ser monitoreados de cerca y someterlos a una evaluación de diagnóstico completa. La administración de Remsima[®] debe ser interrumpida si un paciente desarrolla una nueva infección seria o sepsis, y deberá ser iniciada una terapia antimicrobiana o anti fúngica apropiada hasta que la infección sea controlada.

Tuberculosis

Ha habido informes de tuberculosis activa en pacientes que reciben infliximab. Cabe destacar que en la mayoría de estos informes la tuberculosis fue extra pulmonar, presentándose como una enfermedad local o diseminada.

Antes de iniciar el tratamiento con Remsima[®], todos los pacientes deben ser evaluados para ambas tuberculosis activa e inactiva ('latente'). Esta evaluación debe incluir una historia médica detallada con la historia personal de tuberculosis o posibles previos contactos con tuberculosis y terapia inmunosupresora previa y/o actual. Pruebas de detección, es decir, prueba cutánea de tuberculina y Rayos X de pecho deberán realizarse en todos los pacientes (pueden aplicarse recomendaciones locales). Es recomendable que la conducción de estas evaluaciones debe ser registrada en la tarjeta de alerta de los pacientes. Se debe recordar a los prescriptores del riesgo de resultados de prueba cutánea de tuberculina falso negativo, especialmente en pacientes que están severamente enfermos o inmunocromprometidos.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Si es diagnosticada la tuberculosis activa, la terapia de Remsima® no debe ser iniciada.

Si se sospecha de tuberculosis latente, deberá consultarse a un médico con experiencia en el tratamiento de tuberculosis. En todas las situaciones descritas anteriormente, el balance riesgo/beneficio de la terapia de Remsima® debe ser cuidadosamente considerada.

Si una tuberculosis inactiva ('latente') es diagnosticada, el tratamiento para tuberculosis latente debe iniciarse con terapia anti-tuberculosis antes del inicio de Remsima®, y de acuerdo con las recomendaciones locales.

En pacientes que tienen varios o significativos factores de riesgo para tuberculosis y tienen una evaluación negativa para tuberculosis latente, La terapia anti-tuberculosis deberá ser considerada antes de la iniciación de infliximab.

El uso de la terapia anti-tuberculosis también debe ser considerada antes de la iniciación de Remsima® e de tuberculosis latente o activa en los cuales un curso adecuado del tratamiento no puede ser confirmado.

Todos los pacientes deben ser informados de consultar cuidados médicos si los signos y síntomas que sugieren tuberculosis (es decir, tos persistente, debilidad/ pérdida de peso, fiebre baja) aparecen durante o después del tratamiento de Remsima®.

Infecciones fúngicas invasivas

En pacientes tratados con Remsima®, una infección fúngica invasiva tal como aspergilosis, candidiasis, neumocistosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis debe ser sospechada si ellos desarrollan una enfermedad sistémica seria, y un medico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones fúngicas invasivas deberá ser consultado en una etapa temprana cuando se investiga estos pacientes.

Las infecciones fúngicas invasivas pueden presentarse como difundida en lugar de enfermedad localizada, y la prueba de antígeno y anticuerpo puede ser negativa para algunos pacientes con infección activa. Una terapia empírica antifúngica debe ser considerada mientras el trabajo de

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

diagnóstico está siendo realizado tomando en cuenta ambos el riesgo para infección fúngica severa y el riesgo de terapia anti-fúngica.

Para los pacientes que han residido o viajado a regiones en donde las infecciones fúngicas invasivas tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis, o blastomicosis son endémicas, los beneficios y riesgos del tratamiento de Remsima® debe ser cuidadosamente considerado antes de la iniciación de la terapia de infliximab.

Enfermedad de Crohn fistulizante

Los pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante con fístulas supurativas agudas no deben iniciar terapia de Remsima® hasta que la fuente para una posible infección, especialmente absceso, sea excluida.

Hepatitis B (HBV) reactivación

La reactivación de la hepatitis B ha ocurrido en pacientes que reciben antagonista-TNF incluyendo infliximab, quienes son portadores crónicos de este virus. Algunos casos han tenido un resultado fatal.

Los pacientes deben ser evaluados para infección HBV antes de la iniciación de tratamiento con Remsima®. Para los pacientes prueba positiva para infección de HBV, se recomienda la consulta con un medico con experiencia en el tratamiento de hepatitis B.

Los portadores de HBV que requieren tratamiento con infliximab deber ser monitoreados de cerca para signos y síntomas de infección de HBV activa durante la terapia y por algunos meses después de la culminación de la terapia. Los datos adecuados de los pacientes tratados que son portadores de HBV con terapia anti-viral en conjunto con terapia de antagonista-TNF para prevenir la reactivación de HBV no están disponibles. En los pacientes que desarrollan la reactivación de HBV, Remsima debe pararse y la terapia anti-viral efectiva con tratamiento de soporte adecuado debe ser iniciada.

Eventos Hepatobiliares

Casos muy raros de ictericia y hepatitis no infecciosa, algunos con figuras de hepatitis autoinmune, han sido observados en la experiencia de post-comercialización de infliximab. Casos aislados de insuficiencia hepática que resultan en trasplante de hígado o muerte han ocurrido. Los pacientes con síntomas o signos de disfunción hepática deben ser evaluados para evidencias de lesión hepática. Si se desarrolla la ictericia

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

y/o las elevaciones ALT ≥ 5 veces el límite superior, la Remsima[®] debe suspenderse, y debe llevarse a cabo una investigación exhaustiva de la anomalía.

Administración concurrente de inhibidores TNF α y anakinra

Infecciones serias y neutropenia fueron observadas en análisis clínicos con el uso concurrente de anakinra y otro agente bloqueador de TNF α , etanercept, sin ningún beneficio clínico agregado en comparación con etanercept solo. Debido a la naturaleza de estos eventos adversos vistos con la combinación de terapia de anakinra y etanercept, las toxicidades también pueden resultar de la combinación de anakinra y otro agente bloqueador de TNF α . Por lo tanto, la combinación de infliximab y anakinra no es recomendada.

Administración concurrente de inhibidores TNF α y abatacept

En análisis clínicos la administración concurrente de antagonistas TNF y abatacept ha sido asociada con un aumento del riesgo de infecciones incluyendo infecciones serias en comparación con antagonistas TNF solos, sin beneficios clínicos aumentados. La combinación de infliximab y abatacept no es recomendada.

Cambio entre DMARDs biológicos

Cuando se cambia de un biológico, los pacientes deben continuarse ser monitoreados para signos y síntomas de infección.

Vacunas

No hay datos disponibles en la respuesta a vacunas con vacunas vivas, o sobre la transmisión secundaria de infección mediante vacunas vivas en los pacientes que reciben terapia anti TNF. Se recomienda que las vacunas vivas no deben ser administradas concurrentemente.

Procesos autoinmunes

La deficiencia relativa de TNF α causada por la terapia anti-TNF puede resultar en el inicio de un proceso autoinmune. Si un paciente desarrolla síntomas que sugieren un síndrome como el lupus después del tratamiento con infliximab y es positivo para anticuerpos en contra del ADN de doble cadena, no se debe dar tratamiento adicional con Remsima[®].

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Eventos neurológicos

El uso de agentes bloqueadores TNF, incluyendo infliximab, ha sido asociado con casos de nuevo inicio o la exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, incluyendo esclerosis múltiple, y trastornos desmielinizantes periféricos, incluyendo síndrome de Guillain-Barre. En pacientes con trastornos desmielinizante pre-existentes o de inicio reciente, los beneficios y riesgos del tratamiento anti-TNF debe ser cuidadosamente considerado antes de la iniciación de la terapia de Remsima®. La interrupción de Remsima debe ser considerada si estos trastornos se desarrollan.

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos

En las porciones controladas de análisis clínicos de los agentes bloqueadores de TNF, mas casos de neoplasias malignas incluyendo linfoma han sido observados entre los pacientes que reciben un bloqueador TNF en comparación con los pacientes del control. Durante los análisis clínicos de infliximab a través de todas las indicaciones aprobadas la incidencia de linfoma en pacientes tratados con infliximab fue más alta que la esperada en la población general, pero la ocurrencia de linfoma fue rara. En la configuración post-comercialización, los casos de leucemia han sido informados en pacientes tratados con antagonistas TNF. Hay un riesgo en los antecedentes aumentado para linfoma y leucemia en los pacientes de artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria, altamente activa, de larga data, el cual complica la estimación del riesgo.

En un análisis clínico exploratorio evaluando el uso de infliximab en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica de moderada a severa (COPD), mas neoplasias malignas fueron informadas en pacientes tratados con infliximab en comparación con los pacientes control. Todos los pacientes tuvieron historia de tabaquismo fuerte. Debe ponerse en práctica la precaución en la consideración del tratamiento de pacientes con el riesgo aumentado de neoplasias malignas debido al tabaquismo fuerte.

Con el actual conocimiento, el riesgo para el desarrollo de linfomas u otras neoplasias malignas en pacientes tratados con un agente bloqueador TNF no puede ser excluido.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Debe ponerse en práctica la precaución al considerar la terapia de bloqueadores TNF para pacientes con una historia de neoplasias malignas o cuando se considera la continuación del tratamiento en pacientes quienes desarrollan una malignidad.

También debe ponerse en práctica la precaución en pacientes con psoriasis y una historia médica de terapia inmunosupresora extensa o tratamiento PUVA prolongado.

Las neoplasias malignas, algunas fatales, han sido informadas entre niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) tratados con agentes bloqueadores TNF (la iniciación de la terapia ≤ 18 años de edad), incluyendo infliximab en la configuración post-comercialización. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos representaron una variedad de diferentes neoplasias malignas e incluyeron neoplasias malignas usualmente asociadas con inmunosupresión. Un riesgo para el desarrollo de neoplasias malignas en niños y adolescentes tratados con bloqueadores TNF no puede ser excluido.

Casos raros de casos post-comercialización de linfoma de células T hepatosplénico han sido informados en pacientes tratados con agentes bloqueadores TNF incluyendo infliximab. Este tipo raro de linfoma de células tiene un curso de enfermedad muy agresivo y es comúnmente fatal. Todos los casos de infliximab han ocurrido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa y la mayoría fue informado en adolescentes o adultos jóvenes masculinos. Todos estos pacientes recibieron tratamiento con AZA o 6-MP concomitantemente con inmediatamente previo a infliximab. El riesgo potencial con la combinación de AZA o 6-MP e infliximab debe ser cuidadosamente considerado. Un riesgo de desarrollar linfoma de células T hepatosplénico en pacientes tratados con Remsima no puede ser.

Todos los pacientes con colitis ulcerativa que están en riesgo aumentado para displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerativa de larga data o colangitis esclerosante primaria), o quienes han tenido una historia previa de displasia o carcinoma de colon deben ser evaluados para displasia a intervalos regulares antes de la terapia y a través del curso de la enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias por recomendaciones locales. Con los actuales

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

datos se desconoce si el tratamiento de infliximab influye en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon.

Ya que la posibilidad del riesgo aumentado del desarrollo de cáncer en pacientes con displasia diagnosticada nuevamente tratados con infliximab no es establecida, el riesgo y los beneficios a los pacientes individuales deben ser cuidadosamente revisada y debe darse consideración de interrumpir la terapia.

Insuficiencia cardiaca

Remsima[®] debe ser utilizada en pacientes con insuficiencia cardiaca leve (NYHA clase I/II). Los pacientes deben ser monitoreados de cerca y Remsima no debe ser continuada en pacientes quienes han desarrollado nuevos o empeoramiento de los síntomas de la insuficiencia cardiaca.

Reacción hematológica

Ha habido informes de pancitopenia, leucopenia, neutropenia, y trombocitopenia en pacientes que reciben bloqueadores TNF, incluyendo infliximab. Todos los pacientes deben ser advertidos de buscar atención médica inmediata si desarrollan signos y síntomas que sugieren discracias sanguíneas (es decir fiebre persistente, hematomas, sangrado, palidez). La interrupción de la terapia de Remsima[®] debe ser considerada en pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas.

Otros

Hay una experiencia de seguridad limitada del tratamiento de infliximab en pacientes quienes se han sometido a procedimientos quirúrgicos, incluyendo artroplastia. La vida media larga de infliximab debe ser tomada en consideración si está planeado un procedimiento quirúrgico. Un paciente que requiere de cirugía mientras se trata con Remsima[®] debe ser monitoreado de cerca para infecciones, y deben tomarse las acciones apropiadas.

La insuficiencia para responder al tratamiento para la enfermedad de Crohn puede indicar la presencia de presencia de una estenosis fibrótica fijada que puede requerir de tratamiento quirúrgico. Los datos disponibles sugieren que infliximab no empeoran o causan estenosis.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

La incidencia de infecciones serias en pacientes de 65 años y mayores tratados con infliximab fue mayor que en aquellos por debajo de 65 años de edad. Algunos de ellos tuvieron un resultado fatal. Debe prestarse especial atención sobre el riesgo de infección durante el tratamiento de los ancianos.

Población pediátrica

Infecciones

En análisis clínicos, las infecciones han sido informadas en una alta proporción en pacientes pediátricos en comparación con pacientes adultos.

Vacunas

Es recomendable que los pacientes con enfermedad de Crohn pediátricos, de ser posible, sean actualizados con todas las vacunas de acuerdo con las pautas de vacunación actuales, previo a la iniciación de la terapia de Remsima®.

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos

Las neoplasias malignas, algunas fatales, han sido informadas entre niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) tratados con agentes bloqueadores TNF (la iniciación de la terapia ≤18 años de edad), incluyendo infliximab en el ajuste post-comercialización. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos presentaron una variedad de diferentes de neoplasias malignas e incluyeron neoplasias malignas comúnmente asociadas con la inmunosupresión. Un riesgo para el desarrollo de neoplasias malignas en niños y adolescentes tratados con bloqueadores TNF no puede ser excluido.

Casos raros de linfoma de células T hepatoesplénico ha sido informado en pacientes tratados con agentes bloqueadores TNF incluyendo infliximab. Este raro tipo de linfoma de células T tiene un curso de enfermedad muy agresivo y es comúnmente fatal. Todos los casos de infliximab han ocurrido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa y la mayoría fue informado en adolescentes o adultos jóvenes masculinos. Todos estos pacientes recibieron tratamiento con AZA o 6-

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

MP concomitante con o inmediatamente previo a infliximab. El riesgo potencial con la combinación de AZA o 6-MP e infliximab debe ser cuidadosamente considerado. Un riesgo para el desarrollo de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con Remsima no puede ser excluido

Advertencias: Mujeres con potencial de maternidad

Las mujeres con potencial de maternidad deben utilizar un método anticonceptivo adecuado para prevenir embarazo y continuar su uso durante al menos 6 meses después del último tratamiento de Remsima®.

Embarazo

El número moderado (aproximadamente 450) de embarazos recopilados prospectivamente expuestos a infliximab con resultados conocidos, incluyendo un número limitado (aproximadamente 230) expuestos durante el primer trimestre, no indicaron efectos inesperados en el resultado del embarazo. Debido a la inhibición de TNF α , infliximab administrado durante el embarazo puede afectar la respuesta inmune normal en el recién nacido. En un análisis de toxicidad para el desarrollo conducido en ratones utilizando un anticuerpo análogo que inhibe selectivamente la actividad funcional de TNF α del ratón, no hubo indicación de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad.

La experiencia clínica disponible es muy limitada para excluir un riesgo, y la administración de infliximab es por lo tanto no recomendada durante el embarazo.

Infliximab atraviesa la placenta y ha sido detectado hasta seis meses en el suero de infantes nacidos de mujeres tratadas con infliximab durante el embarazo. En consecuencia, estos infantes pueden estar en riesgo aumentado para infección. La administración de vacunas vivas a infantes expuestos a infliximab en el útero no es recomendado durante 6 meses después de la última infusión de infliximab de la madre durante el embarazo.

Lactancia materna

No se conoce si infliximab es excretado en la leche humana o absorbido sistémicamente después de la ingestión. Ya que las inmunoglobulinas son excretadas en la leche, las mujeres no deben lactar durante al menos 6 meses después del tratamiento de Remsima®.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Fertilidad

Hay insuficientes datos preclínicos para concluir sobre los efectos de infliximab sobre la fertilidad y la función reproductiva general.

Reacciones adversas: Durante los análisis clínicos, 621 pacientes con artritis reumatoide y 250 pacientes con espondilitis anquilosante fueron expuestos a Remsima[®]. El perfil de seguridad de Remsima[®] observado en estos análisis clínicos fue consistente con aquel previamente informado para el producto de referencia utilizado en estos análisis.

En ensayos clínicos previos con el producto de referencia, la infección del tracto respiratorio superior fue la reacción adversa de la droga más común (ADR) informada, ocurriendo en un 25.3% de los pacientes tratados con infliximab en comparación con un 16.5% de los pacientes del control.

El ADRs más serio asociado con el uso de bloqueadores TNF que ha sido informado para infliximab incluye la reactivación de HBV, CHF, infecciones serias (incluyendo sepsia, infecciones oportunistas y TB), enfermedad del suero (reacciones de hipersensibilidad retardadas), reacciones hematológicas, lupus eritematoso sistémico/síndrome como el lupus, trastornos desmielinizantes, eventos hepatológicos, linfoma, HSTCL, absceso perianal o intestinal (en la enfermedad de Crohn), y reacciones de infusiones serias.

La Tabla 1 lista las reacciones adversas basadas en la experiencia sobre análisis clínicos tales como reacciones adversas, algunas con resultado fatal, informado como experiencia post-comercialización del producto de referencia.

Dentro de las clases de sistemas de órganos, las reacciones adversas son enumeradas según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); no común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raro ($< 1/10,000$), desconocido (no puede ser estimado de los datos disponibles). Ya que los eventos post-comercialización son informados voluntariamente de una población de tamaño desconocido, no es posible estimar su frecuencia. Sin embargo la frecuencia de estas reacciones adversas se categoriza como “desconocida”.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Tabla 1 Efectos indeseados en los análisis clínicos y de experiencia post-comercialización

<i>Infecciones e infestaciones</i>	
Muy común	Infección viral (ej. influenza, infección del virus del herpes)
Común	Infecciones bacterianas (ej. sepsia, celulitis, abscesos)
No común	Tuberculosis, infecciones fúngicas (ej. candidiasis)
Raro	Meningitis, infecciones oportunistas (tales como infecciones fúngicas invasivas [neumocistosis, histoplasmosis, aspergilosis, coccidioidomicosis, criptococosis, blastomicosis], infecciones bacterianas [micobacterias atípicas, listeriosis, salmonelosis], e infecciones virales [citomegalovirus]), infecciones parasitarias, reactivación de hepatitis B
<i>Neoplasma benigno, maligno e inespecífico (incluyendo quistes y pólipos)</i>	
Raro	Linfoma, linfoma no-Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, leucemia
Desconocido	Linfoma de células T hepatosplénico (primariamente en adolescentes y adultos jóvenes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa)
<i>Trastornos de la sangre y sistema linfático</i>	
Común	Neutropenia, leucopenia, anemia, linfadenopatía
No común	Trombocitopenia, linfopenia, linfocitosis
Raro	Agranulocitosis, purpura trombocitopénica trombótica, pancitopenia, anemia hemolítica, purpura trombocitopénica idiopática
<i>Trastorno del sistema inmune</i>	
Común	Síntomas respiratorios alérgicos
No común	Reacción anafiláctica, síndrome como el lupus, enfermedad del suero o reacción como la enfermedad del suero
Raro	Shock anafiláctico, vasculitis, reacción parecida a sarcoide

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Trastornos psiquiátricos	
Común	Depresión, insomnio
No común	Amnesia, agitación, confusión,
Raro	somnolencia, nerviosismo Apatía
Trastorno del sistema nervioso	
Muy común	Dolor de cabeza
Común	Vértigo, mareos, hipoestesia, parestesia
No común	Convulsiones, neuropatía
Raro	Mielitis transversa, trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central (enfermedad como la esclerosis múltiple), trastornos desmielinizantes periféricos (tales como síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria y neuropatía motora multifocal)
Trastornos de la vista	
Común	Conjuntivitis
No común	Queratitis, edema periorbital, orzuelo
Raro	Endoftalmitis
Desconocido	Perdida visual transitoria que ocurre durante o dentro de las dos horas de la infusión
Trastornos cardíacos	
Común	Taquicardia, palpitación
No común	Insuficiencia cardíaca (nueva o empeorada), arritmia, síncope, bradicardia
Raro	Cianosis, derrame pericárdico
Desconocido	Isquemia miocárdica /infarto al miocardio que ocurre durante o dentro de dos horas de la infusión
Trastornos vasculares	
Común	Hipotensión, hipertensión, equimosis, vaporones, enrojecimiento
No común	Isquemia periférica, tromboflebitis, hematoma
Raro	Insuficiencia circulatoria, petequia, vasoespasmo

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Trastornos respiratorios, torácico y mediastinal	
Muy común	Infección en el tracto respiratorio superior, sinusitis
Común	Infección en el tracto respiratorio inferior (ej. bronquitis, neumonía), disnea, epistaxis
No común	Edema pulmonar, broncoespasmo, pleuritis, derrame pleural
Raro	Enfermedad de pulmón intersticial (incluyendo enfermedad rápidamente progresiva, fibrosis de pulmón y neumonitis)
Trastornos gastrointestinales	
Muy común:	Dolor abdominal, náuseas
Común:	Hemorragia gastrointestinal, diarrea, dispepsia, reflujo gastroesofágico, constipación
No común	Perforación intestinal, estenosis intestinal, diverticulitis, pancreatitis, queilitis
Trastornos hepatobiliares	
Común	Función hepática anormal, transaminasas aumentadas
No común	Hepatitis, daño hepatocelular, colecistitis
Raro	Hepatitis autoinmune hepatitis, ictericia
Desconocido	Insuficiencia hepática
Trastornos en la piel y tejido subcutáneo	
Común	Inicio de psoriasis o empeoramiento, incluyendo psoriasis pustulosa (primarily palm & soles), urticaria, erupción, prurito, hiperhidrosis, piel seca, dermatitis fúngica, eczema, alopecia
No común	Erupción bullosa, onicomicosis, seborrea, rosácea, papiloma de piel, hiperqueratosis, pigmentación de la piel anormal
Raro	Necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, forunculosis
Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético	
Común	Artralgia, mialgia, dolor de espalda

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

<i>Trastornos renales y urinarios</i>	
Común	Infección del tracto urinario
No común	Pielonefritis
<i>Trastornos en el sistema reproductivo y mamas</i>	
No común	Vaginitis
<i>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</i>	
Muy común	Reacción relacionada con la infusión, dolor
Común	Dolor de pecho, fatiga, fiebre, reacción en el sitio de inyección, escalofríos, edema
No común	Problemas de cicatrización
Raro	Lesión granulomatosa
<i>Investigaciones</i>	
No común	Autoanticuerpo positivo
Raro	Factor del complemento anormal

Reacciones relacionadas con la infusión: Una reacción relacionada con la infusión ha sido definida en los análisis clínicos como cualquier evento adverso que ocurre durante una infusión o dentro de 1 hora después de la infusión. En los análisis clínicos fase 3, 18% de los pacientes tratados con infliximab en comparación con 5% de los pacientes tratados con placebo experimentaron una reacción relacionada con la infusión. En general, una proporción más alta de pacientes que reciben monoterapia de infliximab experimentaron una reacción relacionada con la infusión en comparación con los pacientes que reciben infliximab con inmunomoduladores concomitantemente. Aproximadamente 3% de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a las reacciones de las infusiones y todos los pacientes se recuperaron con o sin terapia médica. De los pacientes tratados con infliximab que presentaron reacción a la infusión durante el periodo de inducción, en la semana 6, el 27% experimentaron una reacción durante el periodo de mantenimiento, de la semana 7 a la semana 54. De los pacientes que no presentaron reacción a la infusión durante el periodo de inducción, el 9% experimento una reacción durante el periodo de mantenimiento.

En un análisis clínico los pacientes con artritis reumatoide (ASPIRE), las infusiones debieron que ser administradas por encima de 2 horas para las 3 primeras infusiones. La duración de las infusiones subsecuentes puede ser acortada a no menos de 40 minutos en los pacientes que no

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

presentaron reacciones de la infusión serias. En este ensayo, el 60% de los pacientes (686 fuera de 1,040) recibieron al menos una infusión más corta de 90 minutos o menos y 44% de los pacientes (454 fuera de 1,040) recibieron al menos una infusión más corta de 60 minutos o menos. De los pacientes tratados con infliximab quienes recibieron al menos una infusión más corta, las reacciones relacionadas con la infusión ocurrieron en 15% de los pacientes y las reacciones de infusión serias ocurrieron en 0.4 % de los pacientes.

En un análisis clínico de pacientes con enfermedad de Crohn (SONIC), las reacciones relacionadas con la infusión ocurrieron en 16.6% (27/163) de los pacientes que recibieron monoterapia de infliximab, 5% (9/179) de los pacientes que recibieron infliximab en combinación con AZA, y 5.6% (9/161) de los pacientes que recibieron monoterapia de AZA. Una reacción de infusión seria (<1%) ocurrió en un paciente en monoterapia de infliximab.

En la experiencia post-comercialización, caso de reacciones parecidas a la anafilaxis, incluyendo edema laríngeo/faríngeo y broncoespasmo severo, y convulsiones han sido asociados con la administración de infliximab. Los casos extremadamente raros de pérdida de la visión transitoria e infarto/isquemia miocárdica que ocurren durante o dentro de las 2 horas de infusión de infliximab también han sido informados.

Reacciones de la infusión después de la re-administración de infliximab: Un análisis clínico en pacientes con psoriasis de moderada a severa fue designado para evaluar la eficacia y seguridad de la terapia mantenida a largo plazo versus el re-tratamiento con un régimen de inducción de infliximab (máximo de cuatro infusiones en 0, 2, 6 y 14 semanas) después de la enfermedad. Los pacientes no recibieron terapia inmunosupresora concomitante. En el lado de re-tratamiento, 4% (8/219) de los pacientes experimentaron una reacción seria a la infusión <1% (1/222) en la terapia de mantenimiento. La mayoría de las reacciones de infusión serias ocurrieron en la segunda infusión en la Semana 2. El intervalo entre la última dosis de mantenimiento y la primera dosis de re-inducción oscilo entre 35-321 días. Los síntomas incluyeron, pero no se limitaron a, disnea, urticaria, edema facial, e hipotensión. En todos los casos, el tratamiento de infliximab fue interrumpido y/u otro tratamiento instituido con la completa mejoría de los signos y síntomas.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Hipersensibilidad retardada: En análisis clínicos las reacciones de hipersensibilidad retardada han sido No comunes y han ocurrido después de intervalos libres de infliximab de menos de 1 año. En los análisis de psoriasis, las reacciones de hipersensibilidad retardada ocurren temprano en el curso del tratamiento. Los signos y síntomas incluyendo mialgia y/o artralgia con fiebre y/o erupción cutánea, con algunos pacientes que experimentan prurito, edema facial, de manos y labios, disfagia, urticaria, dolor de garganta y dolor de cabeza.

Hay datos insuficientes en la incidencia de las reacciones de hipersensibilidad retardada después de intervalos libres de infliximab de más de 1 año pero los datos limitados de los análisis clínicos sugieren un riesgo aumentado para la hipersensibilidad retardada con el aumento del intervalo libre de infliximab.

De 1 año con infusiones repetidas en pacientes con enfermedad de Crohn (análisis ACCENT I), la incidencia de reacciones como la enfermedad del suero fue 2.4%.

Immunogenicidad:

En análisis clínicos que comparan Remsima[®] con el producto de referencia, el número de pacientes que desarrollaron anticuerpos contra infliximab fue similar en ambos grupos de tratamientos en cada punto de tiempo del análisis. En el análisis con pacientes con espondilitis anquilosante, los anticuerpos para infliximab fueron detectados en 30 pacientes (23.4%) en el grupo de Remsima[®], en comparación a 25 pacientes (20.5%) en el grupo de referencia en la Semana 3^o del tratamiento. En el análisis con pacientes con artritis reumatoide, los anticuerpos contra infliximab fueron detectados en 121 pacientes (40.2%) en el grupo de Remsima[®], en comparación a 120 pacientes (39.9%) en el grupo de referencia en la Semana 30 de tratamiento.

La comparación de estos datos de inmunogenicidad con los datos históricos descritos para el producto de referencia de abajo está restringida debido a las diferencias de los métodos utilizados.

En análisis previos sobre el producto de referencia ha sido informado que los pacientes quienes desarrollan anticuerpos para infliximab tenían más probabilidades (aproximadamente de 2-3 veces) de desarrollar reacciones relacionadas con la infusión. El uso de agentes

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

inmunosupresores parece reducir la frecuencia de las reacciones relacionadas con la infusión.

En análisis clínicos previos que utilizan dosis únicas y múltiples del producto de referencia, las cuales oscilan desde 1 a 20 mg/kg, los anticuerpos para infliximab fueron detectados en 14% de los pacientes sin ninguna terapia inmunosupresora, y en 24% de los pacientes sin terapia inmunosupresora. En pacientes con artritis reumatoide quienes recibieron el régimen de dosis de tratamiento repetidas recomendadas con metotrexato, 8% de los pacientes desarrollaron anticuerpos para infliximab. En los pacientes de artritis psoriásica quienes recibieron 5 mg/kg con y sin metotrexato, los anticuerpos en total ocurrieron en 15% de los pacientes (los anticuerpos ocurrieron en 4% de los pacientes que recibieron metotrexato y en 26% de los pacientes que no recibieron metotrexato en el inicio). En los pacientes de enfermedad de Crohn quienes recibieron tratamiento de mantenimiento, los anticuerpos para infliximab en total ocurrieron en 3.3% de los pacientes que recibieron inmunosupresores y en 13.3% de los pacientes que no recibieron inmunosupresores. La incidencia de anticuerpos fue de 2-3 veces mayor para los pacientes tratados episódicamente. Debido a las limitaciones metodológicas, un ensayo negativo no excluyó la presencia de anticuerpos para infliximab. Algunos pacientes que desarrollaron altos títulos de anticuerpos para infliximab tuvieron evidencia de la eficacia reducida. En los pacientes de psoriasis tratados con infliximab como régimen de mantenimiento en la ausencia de inmunomoduladores concomitantes, aproximadamente el 28% desarrollo anticuerpos para infliximab.

Infecciones: Tuberculosis, infecciones bacterianas, incluyendo sepsia y neumonía, nicótica invasiva, viral, y otras infecciones oportunistas han sido observadas en pacientes que reciben infliximab. Algunas de estas infecciones han sido fatales; la infección oportunista más común informada con una tasa de mortalidad de >5% incluye neumocistosis, candidiasis, listeriosis y aspergilosis.

En análisis clínicos el 36% de los pacientes tratados con infliximab fueron tratados por infecciones en comparación con el 5% de los pacientes tratados con placebo.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

En los análisis clínicos de la artritis reumatoide, la incidencia de infecciones serias incluyendo neumonía fue mayor en los pacientes tratados con infliximab más metotrexato en comparación con metotrexato solo especialmente en dosis de 6 mg/kg o mayores.

En los informes espontáneos post-comercialización, las infecciones son el evento adverso serio más común. Algunos de estos casos han tenido un resultado fatal. Cerca de 50% de las muertes informadas han sido asociadas con infección. Los casos de tuberculosis, algunas veces fatal, incluyendo la tuberculosis miliar y tuberculosis sin localización extrapulmonar han sido informados.

Las neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos: En análisis clínicos con infliximab en los cuales fueron tratados 5,780 pacientes, representando 5,494 años paciente, 5 casos de linfomas y 26 de neoplasias malignas no-linfoma en 1,600 pacientes tratados con placebo representando 941 años paciente.

En el seguimiento de seguridad a largo plazo de los análisis clínicos con infliximab de hasta 5 años, representando 6,234 años paciente (3,210 pacientes), 5 casos de linfoma y 38 casos de neoplasias malignas no-linfoma fueron informados.

Los casos de neoplasias malignas, incluyendo linfoma, también han sido informados en la configuración post-comercialización.

En un análisis clínico exploratorio que involucra a pacientes con COPD de moderado a severo que fueron actuales fumadores, 157 pacientes adultos tratados con infliximab en dosis similares a las utilizadas en la artritis reumatoide y en la enfermedad de Crohn. Nueve de estos pacientes desarrollaron neoplasias malignas, incluyendo 1 linfoma. La duración media del seguimiento fue 0.8 años (incidencia 5.7% [95% CI 2.65% - 10.6%]). Hubo una neoplasia maligna informada entre 77 pacientes del control (la duración media del seguimiento 0.8 años; incidencia 1.3% [95% CI 0.03% - 7.0%]). La mayoría de las neoplasias malignas desarrolladas en el pulmón o en la cabeza y cuello.

Además, los casos post-comercialización raros de linfoma de células T hepatoesplénico han sido informados en pacientes con enfermedad de

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Crohn y colitis ulcerativa tratados con infliximab, la mayoría de los cuales fueron adolescentes o jóvenes adultos masculinos.

Insuficiencia cardiaca: En un análisis fase II encaminado a evaluar el infliximab en la insuficiencia cardiaca congestiva (CHF), se observó una alta incidencia de mortalidad debido al empeoramiento de la insuficiencia cardiaca en pacientes tratados con infliximab, especialmente aquellos tratados con la dosis más alta de 10 mg/kg (es decir el doble de la dosis máxima aprobada). En este análisis 150 pacientes con NYHA Clase III-IV CHF (fracción de eyección ventricular izquierda $\leq 35\%$) fueron tratados con 3 infusiones de infliximab de 5 mg/kg, 10 mg/kg, o el placebo durante 6 semanas. A las 38 semanas, 9 de 101 pacientes tratados con infliximab (2 en 5 mg/kg y 7 en 10 mg/kg) murieron en comparación a una muerte entre los 49 pacientes sobre el placebo.

Ha habido informes post-comercialización de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, con o sin factores de precipitación identificables, en pacientes tomando infliximab. También ha habido raros informes post-comercialización de nuevas insuficiencias cardiacas, incluyendo insuficiencia cardiaca en pacientes sin conocimiento de enfermedad cardiovascular pre-existente. Algunos de estos pacientes han estado por debajo de los 50 años de edad.

Eventos hepatobiliares: En análisis clínicos, elevaciones de leves a moderadas de ALT y AST han sido observadas en pacientes que reciben infliximab sin progresión a lesión hepática severa. Las elevaciones de ALT ≥ 5 x Limite Superior de lo Normal (ULN) ha sido observado (ver Tabla 2). Se observó elevaciones de aminotransferasas (ALT mas Común que AST) en una proporción mayor de pacientes que recibieron infliximab que en los controles, ambos cuando el infliximab fue administrado como monoterapia y cuando fue utilizado en combinación con otros agentes inmunosupresores. La mayoría de las anomalías de aminotransferasa fueron transitorias; sin embargo, un número pequeño de pacientes experimentaron elevaciones más prolongadas. En general, los pacientes quienes desarrollaron elevaciones de ALT y AST fueron asintomáticos, y las anomalías disminuyeron o se resolvieron con la continuación o interrupción de infliximab, o la modificación de la terapia concomitante. En la vigilancia post-comercialización, casos muy raros de ictericia y hepatitis, algunos con figuras de hepatitis autoinmune, fueron informados en pacientes que reciben infliximab.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Tabla 2: Proporción de pacientes con actividad ALT aumentada en análisis clínicos

Indicación	Numero de pacientes ³		Seguimiento medio (semanas) ⁴		≥ x ULN		≥5 x ULN	
	placebo	Infliximab	placebo	Infliximab	placebo	Infliximab	placebo	Infliximab
Artritis Reumatoide ¹	375	1087	58.1	58.3	3.2%	3.9%	0.8%	0.9%
Enfermedad de Crohn ²	324	1034	53.7	54.0	2.2%	4.9%	0.0%	1.5%
Enfermedad de Crohn pediátrica	N/A	139	N/A	53.0	N/A	4.4%	N/A	1.5%
Colitis ulcerativa	242	482	30.1	30.8	1.2%	2.5%	0.4%	0.6%
Espondilitis anquilosante	76	275	24.1	101.9	0.0%	9.5%	0.0%	3.6%
Artritis psoriásica	98	191	18.1	39.1	0.0%	6.8%	0.0%	2.1%
Psoriasis de placa	281	1,175	16.1	50.1	0.4%	7.7%	0.0%	3.4%

¹ Los pacientes del placebo recibieron metotrexato mientras los pacientes de infliximab recibieron ambos infliximab y metotrexato.

² Los pacientes del placebo en los 2 análisis de Fase III en la enfermedad de Crohn, ACENTO I y ACENTO II, recibieron una dosis inicial de 5 mg/kg de infliximab al inicio del análisis y estuvieron con placebo en la fase de mantenimiento. Los pacientes quienes fueron randomizados al grupo de mantenimiento del placebo y luego más tarde cruzado a infliximab están incluidos en el grupo de infliximab en el análisis ALT. En el ensayo Fase IIIb en la enfermedad de Crohn, SONIC, los pacientes del placebo recibieron AZA 2.5 mg/kg/día como el control activo, además de infusiones del infliximab del placebo.

³ Número de pacientes evaluados para ALT.

⁴ El seguimiento medio está basado en los pacientes tratados.

Anticuerpos antinucleares (ANA)/Anticuerpos anti-doble-cadena de ADN (dsADN):

Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con infliximab en los análisis clínicos quienes fueron ANA negativos al inicio desarrollaron ANA positivos durante el análisis en comparación con aproximadamente un-quinto de los pacientes tratados con placebo. Anticuerpos anti dsDNA fueron recientemente detectados en aproximadamente 17% de pacientes tratados con infliximab en comparación con 0% de pacientes tratados con placebo. En la última evaluación, 57% de los pacientes tratados con infliximab permanecieron anti-dsDNA positivos. Informes de lupus y síndrome parecido al lupus, sin embargo permanecieron No común.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Población pediátrica

Pacientes con artritis reumatoide juvenil:

Infliximab ha sido estudiado en un análisis clínico en 120 pacientes (con edades entre: 4-17 años) con artritis reumatoide juvenil activa a pesar de metotrexato. Los pacientes recibieron 3 o 6 mg/kg de infliximab como un régimen de inducción de 3 dosis (semanas 0, 2, 6 o semanas 14, 16, 20, respectivamente) seguido por una terapia de mantenimiento cada 8 semanas, en combinación con metotrexato.

Reacciones de la infusión: Las reacciones de la infusión ocurrieron en 35% de los pacientes con artritis reumatoide juvenil que recibieron 3 mg/kg en comparación con 17.5% de los pacientes que recibieron 6 mg/kg. En el grupo de infliximab de 3 mg/kg infliximab, 4 de 60 pacientes presentaron una reacción de la infusión seria y 3 pacientes informaron una posible reacción anafiláctica (2 de las cuales fueron entre las reacciones de infusión serias). En el grupo de 6 mg/kg, 2 de 57 pacientes presentaron reacción de la infusión seria, uno de los cuales tuvo una posible reacción anafiláctica.

Immunogenicidad: Los anticuerpos para infliximab se desarrollaron en 38% de los pacientes que recibieron 3 mg/kg en comparación con 12% de los pacientes que recibieron 6 mg/kg. Los títulos de los anticuerpos fueron notablemente superiores para 3 mg/kg en comparación con el grupo de 6 mg/kg.

Infecciones: Las infecciones ocurrieron en un 68% (41/60) de los niños que recibieron 3 mg/kg durante 52 semanas, 65% (37/57) de los niños que recibieron infliximab 6 mg/kg durante 38 semanas y 47% (28/60) de los niños que recibieron el placebo durante 14 semanas.

Pacientes con enfermedad de Crohn pediátricos:

Los siguientes eventos adversos fueron informados más comúnmente en pacientes con enfermedad de Crohn pediátricos en el análisis REACH que en pacientes adultos con enfermedad de Crohn: anemia (10.7%), sangre en las heces (9.7%), leucopenia (8.7%), enrojecimiento (8.7%), infección viral (7.8%), neutropenia (6.8%), fractura de hueso (6.8%), infección bacteriana (5.8%), y reacción alérgica del tracto respiratorio (5.8%). Otras consideraciones especiales son discutidas a continuación.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Reacciones relacionadas con la infusión: En REACH, 17.5% de los pacientes randomizados experimentaron 1 o más reacciones a la infusión. No hubo reacciones a la infusión serias, y 2 sujetos en REACH presentaron reacciones anafilácticas no serias.

Immunogenicidad: Los anticuerpos para infliximab fueron detectados en 3 (2.9%) pacientes pediátricos.

Infecciones: En el análisis REACH, las infecciones fueron informadas en 56.3% de los sujetos randomizados tratados con infliximab. Las infecciones fueron informadas más frecuentemente para los sujetos que recibieron infusiones de semanas q8 en oposición a infusiones de semanas q12 (73.6% y 38.0%, respectivamente), mientras que las infecciones serias fueron informadas para 3 sujetos en la semana q8 y 4 sujetos en el grupo de tratamiento de mantenimiento en la semana q12. Las infecciones más comúnmente informadas fueron infección del tracto respiratorio superior y faringitis, y la infección sería más comúnmente informada fue absceso. Se informaron 3 casos de neumonía (1 serio) y 2 casos de herpes zoster (ambos no serios).

Los eventos adversos serios espontáneos post-comercialización con infliximab en la población pediátrica han incluido neoplasias malignas incluyendo linfomas de células T hepatoesplénico, anomalías de la enzima hepática transitoria, síndrome parecido al lupus, y auto-anticuerpos positivo.

Información adicional sobre las poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

En análisis clínicos de la artritis reumatoide, la incidencia de las infecciones serias fue mayor en los pacientes de 65 años y mayores tratados con infliximab mas metotrexato (11.3%) que en aquellos por debajo de 65 años de edad (4.6%). En pacientes tratados solo con metotrexato, la incidencia de infecciones serias fue 5.2% en pacientes de 65 años y mayores en comparación a 2.7% en pacientes por debajo de 65.

Dosificación y grupo etario:

El médico decidirá su dosis (en mg) y cuan seguido se le administrara Remsima[®]. Esto dependerá de su enfermedad, peso y que tan bien usted responda a Remsima[®].

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

La dosis y el número de viales de Remsima[®] necesitan ser calculados. Cada vial de Remsima[®] contiene 100 mg de infliximab. El volumen total requerido de solución de Remsima[®] reconstituida debe ser calculado. La tabla de abajo muestra cuán seguido usted recibirá esta medicina.

1 ^{er} tratamiento	0 semanas
2 ^{do} tratamiento	2 semanas después de su 1er tratamiento
3 ^{er} tratamiento	6 semanas después de su 1er tratamiento
Otros tratamientos	Cada 6 a 8 semanas dependiendo de su enfermedad

Artritis reumatoide

La dosis recomendada es 3 mg para cada kg de peso corporal.

Artritis psoriásica, espondilitis anquilosante (enfermedad de Bechterew), psoriasis, colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn

La dosis recomendada es 5 mg para cada kg de peso corporal.

Uso en niños

Remsima[®] debe ser solo utilizada en niños si ellos están siendo tratados para enfermedad de Crohn. Estos niños deben tener 6 años de edad o más.

Vía de administración: Intravenosa (Infusión)

Interacciones: No se han realizado análisis de interacciones.

En los pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, hay indicaciones de que el uso concomitante con metotrexato y otros inmunomoduladores reducen la formación de anticuerpos contra infliximab y aumenta las concentraciones de infliximab en el plasma. Sin embargo, los resultados son inciertos debido a las limitaciones en los métodos utilizados para los análisis del suero de infliximab y anticuerpos en contra de infliximab.

Los corticosteroides no parecen afectar la farmacocinética de infliximab a una extensión clínicamente relevante.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

La combinación de Remsima[®] y anakinra o abatacept no está recomendada.

Es recomendable que las vacunas vivas no se administren concurrentemente con Remsima[®].

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 5.2.0.0.N10

Por último la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la tarjeta informativa a indicación conceptuada y reenviar el documento para su evaluación.

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

3.1.3.3. LEMTRADA[®]

Expediente : 20067976
Radicado : 2013115953
Fecha : 10/10/2013
Interesado : Genzyme de Colombia S.A. / Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada vial contiene 12 mg de alemtuzumab en 1.2 mL (10 mg/mL)

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Lemtrada (Alemtuzumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple recidivante con enfermedad activa definida por características clínicas o por imágenes de diagnóstico.

Contraindicaciones: Lemtrada está contraindicado:

- En pacientes con hipersensibilidad conocida de tipo 1 o reacciones anafilácticas al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- En pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humano (VIH).

Precauciones y advertencias:

Autoinmunidad

El tratamiento con Lemtrada puede provocar la formación de autoanticuerpos y aumentar el riesgo de afecciones autoinmunes, entre ellas púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI), trastornos de la tiroides o, con poca frecuencia, nefropatías (p. ej., la enfermedad de la membrana basal antiglomerular).

Púrpura trombocitopénica inmunitaria

Se han observado eventos graves de PTI en aproximadamente el 1 % de los pacientes tratados con Lemtrada, en ensayos clínicos controlados sobre esclerosis múltiple (MS). En un estudio clínico controlado en pacientes con MS, 1 paciente desarrolló PTI, la cual no fue detectada antes de la implementación de los requerimientos mensuales de monitoreo de sangre y falleció debido a una hemorragia intracerebral. El inicio de la PTI se produjo, en general, entre 14 y 36 meses después de la primera exposición a Lemtrada. Se deben obtener recuentos sanguíneos completos (complete blood counts, CBC) con diferencial, antes del inicio del tratamiento, y a intervalos mensuales a partir de entonces, hasta 48 meses después de la última infusión. Si se sospecha PTI, se debe obtener un CBC en forma inmediata. Si se confirma el inicio de PTI, debe iniciarse la intervención médica que corresponda, incluida la derivación a un especialista. Los datos de ensayos clínicos sobre MS han mostrado que el cumplimiento de los requisitos de monitoreo de sangre y la educación relacionada con los signos y síntomas de PTI, han llevado a la detección y al tratamiento precoz de PTI, y la mayoría de los casos responden a la terapia médica de primera línea.

Se desconoce el riesgo potencial asociado con reiniciar el tratamiento con Lemtrada después de la aparición de PTI.

Nefropatías

Se han observado nefropatías, incluida la enfermedad de la membrana basal antiglomerular (anti GBM) en el 0,3 % de los pacientes en ensayos clínicos sobre MS y, por lo general, ocurrieron dentro de los 39 meses después de la última administración de Lemtrada. En los ensayos clínicos, se han observado 2 casos de enfermedad anti GBM. Ambos casos fueron graves y se

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

identificaron en forma precoz mediante el monitoreo clínico y de laboratorio, y tuvieron un resultado positivo después del tratamiento.

Las manifestaciones clínicas de nefropatía pueden incluir elevación de creatinina sérica, hematuria y/o proteinuria. Aunque no se observó en ensayos clínicos, la hemorragia alveolar que se manifiesta como hemoptisis puede presentarse como un componente de la enfermedad anti GBM.

Los niveles de creatinina sérica deben obtenerse antes del inicio del tratamiento y, a partir de entonces, en intervalos mensuales hasta 48 meses después de la última infusión. El análisis de orina con recuentos de células debe obtenerse cada 3 meses, hasta 48 meses después de la última infusión. La observación de los cambios clínicamente significativos desde el inicio en la creatinina sérica, la hematuria inexplicable y/o la proteinuria, debe indicar la necesidad de una mayor evaluación de las nefropatías, incluida la derivación a un especialista. La detección y el tratamiento precoz de las nefropatías pueden disminuir el riesgo de resultados deficientes.

Se desconoce el riesgo potencial asociado con el reinicio del tratamiento con Lemtrada después de la aparición de las nefropatías.

Trastornos tiroideos

Se han observado trastornos autoinmunes de la tiroides en aproximadamente un 36 % de los pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada en ensayos clínicos de MS, hasta 4 años después de la primera exposición a Lemtrada. Los trastornos autoinmunes de la tiroides observados incluyeron hipertiroidismo o hipotiroidismo. La mayoría de los eventos fueron de gravedad leve a moderada. Ocurrieron eventos graves en <1 % de los pacientes, mientras que únicamente se observó enfermedad de Basedow (también conocida como enfermedad de Graves), hipertiroidismo e hipotiroidismo en más de 1 paciente. La mayoría de los eventos tiroideos se trataron con terapia médica convencional. Sin embargo, algunos pacientes requirieron intervención quirúrgica.

Deben obtenerse pruebas de función tiroidea (TFT), tales como niveles de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), antes del inicio del tratamiento y cada 3 meses en adelante, hasta 48 meses después de la última infusión. La enfermedad de la tiroides conlleva riesgos especiales en las mujeres que están embarazadas.

Citopenias

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Con poca frecuencia se han informado sospechas de citopenias autoinmunes, tales como neutropenia, anemia hemolítica y pancitopenia en pacientes que participan en ensayos clínicos sobre MS. Los resultados del CBC deben usarse para monitorear las citopenias. Si se confirma una citopenia, debe iniciarse de inmediato la intervención médica que corresponda, incluida la derivación a un especialista.

Reacciones asociadas a la infusión

En los ensayos clínicos, se definieron las reacciones asociadas a la infusión (RAI) como cualquier evento adverso que ocurre durante o dentro de las 24 horas de realizada la infusión de Lemtrada. La mayoría de los pacientes tratados con Lemtrada en ensayos clínicos controlados sobre MS experimentaron RAI de leves a moderadas durante y/o hasta 24 horas después de la administración de 12 mg de Lemtrada. Estas RAI incluyeron a menudo: dolor de cabeza, sarpullido, pirexia, náuseas, urticaria, prurito, insomnio, escalofríos, rubefacción, fatiga, disnea, disgeusia, malestar en el pecho, sarpullido generalizado, taquicardia, dispepsia, mareos, y dolor . En el 3 % de los pacientes se presentaron reacciones graves, incluidos casos de pirexia, urticaria, fibrilación auricular, náuseas, malestar en el pecho e hipotensión. Además, se ha informado anafilaxia en forma poco frecuente.

Se recomienda que los pacientes sean medicados previamente con corticosteroides, inmediatamente antes del inicio de la infusión de Lemtrada durante los 3 primeros días de cualquier ciclo de tratamiento para mitigar los efectos de las reacciones a la infusión. En ensayos clínicos, los pacientes fueron tratados previamente con 1.000 mg de metilprednisolona, durante los primeros 3 días de cada ciclo de tratamiento con Lemtrada. También podría considerarse el tratamiento previo con antihistamínicos y/o antipiréticos, antes de la administración de Lemtrada. La mayoría de los pacientes en estudios clínicos controlados recibieron antihistamínicos y/o antipiréticos, antes de al menos 1 infusión de Lemtrada. Los pacientes pueden presentar RAI a pesar del tratamiento previo. Se recomienda observar si aparecen reacciones a la infusión durante 2 horas después de cada infusión de Lemtrada. Si se presenta una RAI, se debe proporcionar el tratamiento sintomático correspondiente, según sea necesario. Si la infusión no es bien tolerada, se puede extender la duración de la infusión. Si se producen reacciones graves a la infusión, se debe considerar la interrupción inmediata de la infusión IV.

Infecciones

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Se produjeron infecciones en el 71 % de los pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada, en comparación con el 53 % de los pacientes tratados con Rebif® (interferón beta-1a [IFNB-1a]) en ensayos clínicos controlados sobre MS, con duraciones de hasta 2 años y fueron de gravedad predominantemente leve a moderada. Las infecciones que se produjeron más a menudo en pacientes tratados con Lemtrada que en pacientes tratados con IFNB-1a incluyeron: nasofaringitis, infección de las vías urinarias, infección de las vías respiratorias superiores, sinusitis, herpes bucal, influenza y bronquitis. En ensayos clínicos controlados sobre MS, se observaron infecciones graves en el 2,7 % de los pacientes tratados con Lemtrada, en comparación con el 1,0 % de los pacientes tratados con IFNB-1a. Las infecciones graves en el grupo con Lemtrada incluyeron: apendicitis, gastroenteritis, neumonía, herpes zóster e infección de los dientes. Las infecciones generalmente fueron de duración normal y se resolvieron después del tratamiento médico convencional.

Infecciones graves del virus de la varicela zóster, incluida la reactivación de la varicela primaria y la varicela zóster, se han producido más a menudo en pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada (0,3 %) en ensayos clínicos, en comparación con IFNB-1a (0 %). También se ha informado infección del virus del papiloma humano (human papilloma virus, HPV) cervical, incluida la displasia cervical, en pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada (2 %). Se recomienda que las pacientes se realicen el examen de detección de HPV en forma anual.

Se ha informado tuberculosis en los pacientes tratados con Lemtrada e IFNB-1a en ensayos clínicos controlados. Se ha informado tuberculosis activa y latente en el 0,3 % de los pacientes tratados con Lemtrada, con más frecuencia en regiones endémicas. Antes del inicio de Lemtrada, se debe realizar el examen de detección de tuberculosis de acuerdo con las pautas locales.

Se observaron infecciones fúngicas superficiales, especialmente candidiasis oral y vaginal, más comúnmente en pacientes tratados con Lemtrada (12 %) que en pacientes tratados con IFNB-1a (3 %) en ensayos clínicos de MS.

Los médicos deben considerar retrasar el inicio de la administración de Lemtrada en pacientes con infección activa hasta que la infección esté completamente controlada.

Debe iniciarse profilaxis con un agente oral antiherpes a partir del primer día del tratamiento de Lemtrada y continuar por un mínimo de 1 mes, después de cada ciclo de tratamiento.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Lemtrada no se ha administrado para el tratamiento de MS de forma concomitante con terapias antineoplásicas o inmunosupresoras. El uso concomitante de Lemtrada con cualquiera de estas terapias puede aumentar el riesgo de inmunosupresión.

No hay datos disponibles acerca de la asociación de Lemtrada con la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) o el virus de hepatitis C (VHC), ya que los pacientes con signos de infecciones activas o crónicas fueron excluidos de los ensayos clínicos. Debe considerarse la realización de exámenes de detección en pacientes con alto riesgo de infección de VHB y/o VHC antes del inicio de Lemtrada, y se debe ejercer precaución al recetar Lemtrada a pacientes identificados como portadores de VHB y/o VHC, ya que estos pacientes pueden tener riesgo de daño hepático irreversible relacionado con la reactivación potencial del virus como consecuencia de sus estados preexistentes.

Anticoncepción

Se observó transferencia a la placenta y actividad farmacológica de Lemtrada en ratones durante la gestación y después del parto. Las mujeres fértiles deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento, y durante 4 meses después del ciclo de tratamiento con Lemtrada.

Vacunas

Se recomienda que los pacientes hayan completado los requisitos de vacunación locales, al menos 6 semanas antes del tratamiento con Lemtrada. No se ha estudiado la capacidad de generar una respuesta inmune a cualquier vacuna después del tratamiento con Lemtrada.

No se ha estudiado formalmente la seguridad de la inmunización con virus vivos después de un ciclo de tratamiento con Lemtrada en ensayos clínicos controlados sobre MS y no se deben administrar estas vacunas a pacientes con MS que han recibido un ciclo de Lemtrada recientemente.

Vacunación/prueba del anticuerpo del virus de la varicela zóster

Al igual que con cualquier fármaco inmunomodulador, antes de iniciar un ciclo de tratamiento con Lemtrada, se deben realizar análisis a los pacientes sin historial de varicela o sin vacunación contra el virus de la varicela zóster (VVZ) para detectar anticuerpos contra el VVZ. Debe considerarse la vacunación contra el VVZ en pacientes que obtuvieron resultados negativos en el análisis

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

de anticuerpos antes del inicio del tratamiento con Lemtrada. Para permitir que se produzca el efecto completo de la vacunación de VVZ, posponga el tratamiento con Lemtrada por 6 semanas después de la vacunación.

Pruebas de laboratorio útiles para el control de los pacientes

Deben realizarse pruebas de laboratorio a intervalos periódicos durante 48 meses después del último ciclo de tratamiento con Lemtrada para controlar la aparición de signos precoces de enfermedad autoinmune:

- CBC con diferencial (previo al inicio del tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)
- Niveles de creatinina sérica (antes del inicio de tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)
- Análisis de orina con recuentos de células en orina (cada 3 meses después del tratamiento)
- Prueba de función de la tiroides, como el nivel de TSH (antes del inicio del tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces)

Efectos en la capacidad para conducir y manejar maquinaria pesada

No se han realizado estudios sobre los efectos de alemtuzumab en la capacidad para conducir y manejar máquinas.

Reacciones adversas:

Un total de 972 pacientes con MS remitente recidivante (relapsing remitting MS, RRMS) tratados con Lemtrada (12 mg o 24 mg) constituyeron la población de seguridad que participó en un análisis combinado de estudios clínicos controlados que dio como resultado 1943 años-paciente de seguimiento de seguridad y una mediana de seguimiento de 24 meses. El Estudio 1 y el Estudio 2 fueron ensayos de 2 años de duración con control activo de pacientes con RRMS tratados con Lemtrada quienes recibieron 12 mg/día durante 5 días consecutivos cuando ingresaron al estudio y durante 3 días consecutivos en el mes 12 del estudio, o IFNB-1a 44 µg por vía subcutánea (SC) 3 veces por semana. La Tabla 1 enumera las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con Lemtrada (12 mg/día) en un análisis de 2 años según el Diccionario médico para actividades regulatorias (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA), Clasificación por sistema y órgano (System Organ Class, SOC) y Término Preferido (Preferred Term, PT).

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





Tabla 1: Reacciones adversas en los Estudios 1 y 2 observadas en ≥ 5 % de los pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada⁴⁹

Clasificación por sistema y órgano	Muy comunes ($\geq 1/10$)	Comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		Linfopenia
Trastornos cardíacos		Taquicardia
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, diarrea, vómitos	Dispepsia, dolor abdominal
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Pirexia, fatiga	Escalofríos, malestar en el pecho, dolor, enfermedad tipo influenza, edema periférico
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis, infección de las vías urinarias, infección de las vías respiratorias superiores, sinusitis	Herpes bucal, influenza, bronquitis
Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Contusión	
Investigaciones		Disminución de linfocitos CD4, disminución de linfocitos CD8
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda, dolor en las extremidades, artralgia	Debilidad muscular, mialgia, espasmos musculares
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, recaída de MS, parestesia, mareos	Disgeusia, hipoestesia
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Depresión, ansiedad
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor bucofaringeo	Tos, disnea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Sarpullido, urticaria, prurito	Sarpullido generalizado, eritema
Trastornos vasculares		Rubefacción

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenia. Los datos reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados de pruebas se consideraron positivos en la detección de anticuerpos contra alemtuzumab, utilizando un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) y confirmado mediante un ensayo de unión competitiva. Las muestras positivas se evaluaron con mayor profundidad en busca de signos de inhibición in vitro a través de un ensayo de citometría de flujo. Se recogieron muestras séricas de los pacientes que participaron en ensayos clínicos controlados sobre MS 1, 3 y 12 meses después de cada ciclo de tratamiento para determinar la existencia de anticuerpos anti alemtuzumab. Aproximadamente el 85 % de los pacientes que recibieron Lemtrada obtuvo un resultado positivo en los análisis de detección de anticuerpos anti alemtuzumab durante el estudio, y el 92 % de estos pacientes obtuvo un resultado positivo en el análisis de detección de anticuerpos que inhibían la unión de Lemtrada in vitro. Los pacientes que desarrollaron anticuerpos anti alemtuzumab lo hicieron después de 15 meses

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

de la exposición inicial. Aparentemente, no hubo relación entre la presencia de anticuerpos anti alemtuzumab o inhibitorios anti alemtuzumab y una reducción en la eficacia , un cambio en la farmacodinámica o la aparición de reacciones adversas, incluidas las reacciones asociadas a la infusión .

La incidencia de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada en los anticuerpos (incluido el anticuerpo inhibitorio) positivos en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, entre ellos, la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra Lemtrada y la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Dosificación y grupo etario:

Dosificación y método de administración

La dosis recomendada de Lemtrada es 12 mg/día administrado a través de infusión IV para 2 ciclos de tratamiento.

- Ciclo inicial de tratamiento: 12 mg/día durante 5 días consecutivos (60 mg de dosis total)
- Segundo ciclo de tratamiento: 12 mg/día durante 3 días consecutivos (36 mg de dosis total) administrados por 12 meses después del ciclo inicial de tratamiento.

Lemtrada debe ser administrado mediante infusión IV, durante un período de aproximadamente 4 horas . Para la administración IV, retire 1,2 ml del frasco ampolla de Lemtrada e inyéctelo en 100 ml de cloruro de sodio estéril USP/Ph. Eur. al 0,9 % o glucosa/dextrosa al 5 % en agua USP/Ph. Eur. Invierta suavemente la bolsa para mezclar la solución. Lemtrada no contiene conservantes antimicrobianos y, por lo tanto, se debe tener precaución de asegurar la esterilidad de la solución preparada. Cada frasco ampolla está previsto solo para un único uso.

Medicamentos concomitantes recomendados

Los pacientes deberán ser medicados previamente con corticosteroides inmediatamente antes de la administración de Lemtrada, durante los 3 primeros días de cualquier ciclo de tratamiento. En estudios clínicos, los pacientes fueron tratados previamente con 1.000 mg de metilprednisolona, durante los 3

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

primeros días de cada ciclo de tratamiento con Lemtrada . También podría considerarse el tratamiento previo con antihistamínicos y/o antipiréticos, antes de la administración de Lemtrada.

Debe administrarse tratamiento preventivo oral para la infección por herpes a todos los pacientes que inician el primer día de cada ciclo de tratamiento, y debe continuarse durante un mínimo de 1 mes, después del tratamiento con Lemtrada. En estudios clínicos, se administró a los pacientes 200 mg de aciclovir dos veces por día o su equivalente.

Vía de administración: Infusión intravenosa (IV).

Interacciones: No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica con Lemtrada usando la dosis recomendada en pacientes con MS. En un estudio clínico controlado de MS, se requirió que los pacientes tratados recientemente con interferón beta y acetato de glatiramer interrumpieran el tratamiento 28 días antes de iniciar el tratamiento con Lemtrada.

Interacción entre el fármaco y los alimentos

Lemtrada se administra de manera parenteral y, por lo tanto, las interacciones con alimentos y bebidas se consideran poco probables.

Incompatibilidades farmacéuticas

Ante la ausencia de estudios de compatibilidad, alemtuzumab no debe mezclarse con otros productos farmacológicos. No agregue ni infunda en forma simultánea otros productos farmacológicos a través de la misma vía intravenosa.

Este producto farmacéutico no debe diluirse con disolventes distintos de los mencionados en la Sección de Posología y método de administración y la Sección Condiciones especiales de manipulación.

No hay incompatibilidades conocidas entre alemtuzumab y las bolsas de infusión de PVC, o los kits de administración de PVC o PVC revestido de polietileno o filtros con baja unión de proteínas.

Pruebas de laboratorio/fármacos

Se desconoce si alemtuzumab interfiere en alguna prueba de laboratorio clínico de rutina.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica.
- Aprobación de Nuevo Registro Sanitario de Medicamento Biológico.
- Inclusión en Normas Farmacológicas: El principio activo Alemtuzumab está en Normas Farmacológicas pero en una concentración e indicación distinta a la solicitada en el presente trámite.
- Aprobación del inserto Versión basada en el CCDS (9-Abr-2012)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos comparativos con productos de uso específico en la indicación propuesta, para establecer el balance seguridad/efectividad teniendo en cuenta además, la alta tasa y gravedad de reacciones adversas presentadas con el medicamento.

3.1.3.4. ADVATE®

Expediente : 20068121
Radicado : 2013118881
Fecha : 21/10/2013
Interesado : Laboratorios Baxter S.A

Composición: Cada vial contiene factor VIII recombinante (octocog alfa) 1500 UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Se utiliza en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII) para:

- Prevención de hemorragias.
- Tratamiento de hemorragias.

Esta preparación no contiene factor von Willebrand y por lo tanto no se puede emplear para la enfermedad de von Willebrand.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Contraindicaciones: No use Advate 1500 UI

Si es usted hipersensible (alérgico) al octocog alfa, proteínas del ratón o del hámster o cualquier otro de los ingredientes de Advate 1500 UI.

Si usted no está seguro, consulte a su médico.

Precauciones: Tenga especial cuidado con Advate 1500 UI

Cuando se producen reacciones alérgicas:

Existe la remota posibilidad de que usted pueda experimentar una reacción anafiláctica (una reacción alérgica repentina grave) al Advate 1500 UI. Usted debe estar informado de los primeros síntomas de una reacción alérgica tales como exantema, urticaria, ronchas, urticaria generalizada, tumefacción de los labios y lengua, dificultad en la respiración, jadeos, opresión en el pecho, sensación de malestar general y mareos.

Estos síntomas pueden estar relacionados con un cuadro inicial de shock anafiláctico, cuya manifestación puede incluir mareos severos, pérdida de conciencia y dificultades graves para respirar.

- Si experimenta cualquiera de estos síntomas, interrumpa inmediatamente la administración del producto y pida asistencia médica. Síntomas severos, incluyendo la dificultad para respirar y (cerca) desmayo requieren un tratamiento de emergencia rápido.

Cuando se requiere una monitorización:

- Es posible que su médico desee realizar alguna prueba para asegurar que la dosis que usted recibe es suficiente para alcanzar y mantener los niveles adecuados de factor VIII.

Cuando la hemorragia sigue produciéndose:

- Si su hemorragia no llega a controlarse con Advate 1500 UI, consulte a su médico inmediatamente. Es posible que usted haya desarrollado inhibidores al factor VIII, por lo que su médico querrá realizar pruebas para confirmarlo. Los inhibidores al factor VIII son anticuerpos presentes en la sangre que bloquean el factor VIII que usted está utilizando. Ello hace que el factor VIII sea menos efectivo en el control del sangrado.

Advertencias: No utilice el producto después de la fecha de caducidad indicada en el etiquetado y cartonaje.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- No utilice Advate 1500 UI si la solución es turbia o no está completamente disuelta.
- No refrigere la solución después de preparada.
- Desechar de modo apropiado cualquier resto de solución.

Reacciones adversas: Como todos los medicamentos, Advate 1500 UI puede tener efectos adversos.

Usted puede notar cualquiera de los siguientes efectos adversos después de la administración de Advate 2000 UI:

- Los siguientes efectos secundarios se observaron durante la fase pivotal del estudio en fase 2/3: prurito en el lugar de inyección, incremento de la transpiración, alteración del gusto, sofoco, dolor de cabeza, fiebre, escalofríos, diarrea, mareos, náuseas, dificultad para respirar y dolor en la parte superior del abdomen o parte inferior del tórax. Se han observado los siguientes efectos adversos durante procesos de cirugía: infección relacionada con el catéter, disminución en el recuento de hematíes, tumefacción de miembros y articulaciones, sangrado prolongado después de la retirada del drenaje, disminución de los niveles de factor VIII y hematoma postoperatorio.
- Son posibles las reacciones alérgicas que incluyen reacciones severas y que potencialmente amenazan la vida (shock anafiláctico) pero no se han observado con Advate 1500 UI.

Usted debe estar informado sobre los síntomas iniciales de reacciones alérgicas tales como erupción, urticaria, ronchas y urticaria generalizada, tumefacción de los labios y la lengua, dificultad en la respiración, jadeos, opresión en el pecho, sensación de malestar general y mareos. Estos síntomas pueden estar relacionados con un cuadro inicial de shock anafiláctico, cuya manifestación puede incluir mareos severos, pérdida de conciencia y dificultades serias para respirar.

Si se produce una reacción alérgica a anafiláctica, se debe interrumpir inmediatamente la inyección / perfusión y consultar con su médico.

La formación de anticuerpos neutralizantes al factor VIII (inhibidores) es una complicación conocida en el tratamiento de los enfermos con hemofilia A. Durante los ensayos clínicos con Advate se desarrolló un inhibidor de baja

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

respuesta entre los pacientes previamente tratados. Si no se controla su sangrado con Advate, puede haber desarrollado un inhibidor al factor VIII de coagulación.

En ese caso, por favor consulte con su médico inmediatamente.

Si se observa cualquier otra reacción no descrita en este prospecto, consulte con su médico o farmacéutico.

Dosificación y grupo etario: La posología y la duración de la terapia de reemplazo están determinadas por el grado de deficiencia de factor VIII, el lugar y magnitud del sangrado, y el estado clínico del paciente. El control cuidadoso de la terapia de reemplazo es importante especialmente en casos de cirugía mayor o hemorragias que amenacen la vida.

La dosis requerida se determina mediante la siguiente fórmula: Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) x aumento de factor VIII deseado (% del normal) x 0,5.

Vía de administración: Intravenosa.

Interacciones: Ninguna interacción conocida con medicamentos, Advate no debe ser mezclado con otros medicamentos o solventes.

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.
- Aprobación de nueva concentración.
Inclusión en normas farmacológicas.
- Aprobación de insertos versión 9.0-1-2012 y versión 9.0-2-2012.

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

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Composición: Cada vial contiene factor VIII recombinante (octocog alfa) 1500 UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Se utiliza en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII) para:

- Prevención de hemorragias.
- Tratamiento de hemorragias.

Esta preparación no contiene factor von Willebrand y por lo tanto no se puede emplear para la enfermedad de von Willebrand.

Contraindicaciones: No use Advate® 1500 UI

Si es usted hipersensible (alérgico) al octocog alfa, proteínas del ratón o del hámster o cualquier otro de los ingredientes de Advate® 1500 UI.

Si usted no está seguro, consulte a su médico.

Precauciones: Tenga especial cuidado con Advate® 1500 UI
Cuando se producen reacciones alérgicas:

Existe la remota posibilidad de que usted pueda experimentar una reacción anafiláctica (una reacción alérgica repentina grave) al Advate® 1500 UI. Usted debe estar informado de los primeros síntomas de una reacción alérgica tales como exantema, urticaria, ronchas, urticaria generalizada, tumefacción de los labios y lengua, dificultad en la respiración, jadeos, opresión en el pecho, sensación de malestar general y mareos.

Estos síntomas pueden estar relacionados con un cuadro inicial de shock anafiláctico, cuya manifestación puede incluir mareos severos, pérdida de conciencia y dificultades graves para respirar.

- Si experimenta cualquiera de estos síntomas, interrumpa inmediatamente la administración del producto y pida asistencia médica. Síntomas severos, incluyendo la dificultad para respirar y (cerca) desmayo requieren un tratamiento de emergencia rápido.

Quando se requiere una monitorización:

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Es posible que su médico desee realizar alguna prueba para asegurar que la dosis que usted recibe es suficiente para alcanzar y mantener los niveles adecuados de factor VIII.

Cuando la hemorragia sigue produciéndose:

- Si su hemorragia no llega a controlarse con Advate® 1500 UI, consulte a su médico inmediatamente. Es posible que usted haya desarrollado inhibidores al factor VIII, por lo que su médico querrá realizar pruebas para confirmarlo. Los inhibidores al factor VIII son anticuerpos presentes en la sangre que bloquean el factor VIII que usted está utilizando. Ello hace que el factor VIII sea menos efectivo en el control del sangrado.

Advertencias: No utilice el producto después de la fecha de caducidad indicada en el etiquetado y cartonaje.

- No utilice Advate® 1500 UI si la solución es turbia o no está completamente disuelta.
- No refrigere la solución después de preparada.
- Desechar de modo apropiado cualquier resto de solución.

Reacciones adversas: Como todos los medicamentos, Advate® 1500 UI puede tener efectos adversos.

Usted puede notar cualquiera de los siguientes efectos adversos después de la administración de Advate® 2000 UI:

- Los siguientes efectos secundarios se observaron durante la fase pivotal del estudio en fase 2/3: prurito en el lugar de inyección, incremento de la transpiración, alteración del gusto, sofoco, dolor de cabeza, fiebre, escalofríos, diarrea, mareos, náuseas, dificultad para respirar y dolor en la parte superior del abdomen o parte inferior del tórax. Se han observado los siguientes efectos adversos durante procesos de cirugía: infección relacionada con el catéter, disminución en el recuento de hemáties, tumefacción de miembros y articulaciones, sangrado prolongado después de la retirada del drenaje, disminución de los niveles de factor VIII y hematoma postoperativo.
- Son posibles las reacciones alérgicas que incluyen reacciones severas y que potencialmente amenazan la vida (shock anafiláctico) pero no se han observado con Advate® 1500 UI.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Usted debe estar informado sobre los síntomas iniciales de reacciones alérgicas tales como erupción, urticaria, ronchas y urticaria generalizada, tumefacción de los labios y la lengua, dificultad en la respiración, jadeos, opresión en el pecho, sensación de malestar general y mareos. Estos síntomas pueden estar relacionados con un cuadro inicial de shock anafiláctico, cuya manifestación puede incluir mareos severos, pérdida de conciencia y dificultades serias para respirar.

Si se produce una reacción alérgica a anafiláctica, se debe interrumpir inmediatamente la inyección / perfusión y consultar con su médico.

La formación de anticuerpos neutralizantes al factor VIII (inhibidores) es una complicación conocida en el tratamiento de los enfermos con hemofilia A. Durante los ensayos clínicos con Advate se desarrolló un inhibidor de baja respuesta entre los pacientes previamente tratados. Si no se controla su sangrado con Advate[®], puede haber desarrollado un inhibidor al factor VIII de coagulación.

En ese caso, por favor consulte con su médico inmediatamente.

Si se observa cualquier otra reacción no descrita en este prospecto, consulte con su médico o farmacéutico.

Dosificación y grupo etario: La posología y la duración de la terapia de reemplazo están determinadas por el grado de deficiencia de factor VIII, el lugar y magnitud del sangrado, y el estado clínico del paciente. El control cuidadoso de la terapia de reemplazo es importante especialmente en casos de cirugía mayor o hemorragias que amenacen la vida.

La dosis requerida se determina mediante la siguiente fórmula: Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) x aumento de factor VIII deseado (% del normal) x 0,5.

Vía de administración: Intravenosa.

Interacciones: Ninguna interacción conocida con medicamentos, Advate[®] no debe ser mezclado con otros medicamentos o solventes.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Norma Farmacológica: 17.5.0.0.N10

Por último, la Sala considera que el interesado debe allegar el inserto y la información para prescribir en español para su evaluación por parte de ésta Sala.

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

3.1.3.5. INTRAGAM® P 6% 12 g/200 mL

Expediente : 20004926
Radicado : 2013113032
Fecha : 03/10/2013
Interesado : CSL limited.

Composición: Cada frasco por 200 mL contiene inmunoglobulina humana G 12,00000 g

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Terapia de sustitución de IgG en:

Inmunodeficiencia primaria. Mieloma y leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes; síndrome de inmunodeficiencia congénita o adquirida con infecciones recurrentes.

Terapia inmunomoduladora en:

Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), en adultos o niños en alto riesgo de hemorragia o antes de la cirugía para corregir la cuenta plaquetaria; alotrasplante de médula ósea; mal de Kawasaki; síndrome de Guillain-Barré (SGB).

Contraindicaciones: Pacientes que hayan tenido una reacción anafiláctica verdadera a una preparación con inmunoglobulina humana.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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:

- Corrección de resolución de registro sanitario y notificación de la descripción de nombre CSL Limited.
- Actualización de los controles en proceso.
- Actualización de la especificación y técnica de análisis de producto terminado.
- Cambio menor en el material de envase.
- Aprobación de inserto versión del 19 de Noviembre de 2012
- Aprobación de artes actualizados.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la actualización de los controles en proceso y de las especificaciones y técnica de análisis del producto terminado, y el cambio menor en el material de envase, por cuanto los cambios fueron validados y no se modificaron las características finales del producto.

Asimismo, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 19 de Noviembre de 2012, para el producto de la referencia.

3.1.3.6. FLUZONE® 0.5 mL

Expediente : 20037769
Radicado : 2013113027 / 13096594
Fecha : 03/10/2013 y 14/11/2013
Interesado : Sanofi Pasteur S.A.

Composición:

Cada 0,5 mL por jeringa o vial contiene

A/California/7/2009 (H1N1) 15,00000 µg
A/Victoria/361/2011 IVR-165 (H3N2) 15,00000 µg
B/Texas/6/2011 (análoga a B/Wisconsin/1/2010-LIKE virus) 15,00000 µg

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Indicaciones: Fluzone® es una vacuna inactivada contra el virus de la influenza, indicada para la inmunización activa contra la gripe ocasionada por los subtipos a y el tipo b del virus de la influenza contenidos en la vacuna. El uso de fluzone está aprobado en personas a partir de los 6 meses de edad.

Contraindicaciones: Una reacción alérgica grave (p. Ej., anafilaxis) a cualquier componente de la vacuna incluida la proteína del huevo, o a una dosis previa de cualquier vacuna antiinfluenza, es una contraindicación para la administración de Fluzone®.

Síndrome de Guillain Barre: la recurrencia del síndrome de guillain-barré (GBS, por sus siglas en inglés) ha sido asociada temporalmente con la administración de la vacuna antiinfluenza. Si el GBS ha ocurrido dentro de las 6 semanas de la vacuna antiinfluenza previa, la decisión de administrar Fluzone® debe basarse en una consideración cuidadosa de los riesgos y beneficios potenciales.

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:

- Modificación de registro sanitario en cuanto a cambio de nombre.
- Actualización de cepas para la campaña Hemisferio Sur 2014.
- Actualización de especificaciones de calidad, empaques, etiquetas.
- Aprobación de inserto.
- Aprobación de información para prescribir.
- Adición de presentación comercial caja x 5 jeringas prellenadas.

Mediante radicado 13096594 se presenta alcance al radicado de la referencia con el fin de solicitar a la Sala sea considerado este cambio de formulación como una variación a la vacuna trivalente contra la influenza ya registrada en el país, toda vez que se han combinado dos cepas B del virus de la influenza, las cuales han formado parte de la formulación usada por las campañas en temporadas pasadas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos:

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Actualización de cepas para la campaña Hemisferio Sur 2014, quedando así:

Cada 0,5 mL por jeringa o vial contiene

A/California/7/2009 NYMC X-179A (H1N1) 15,00000 µg

A/Texas 50/2012 X-223A (H3N2) 15,00000 µg

B/Massachusetts/02/2012 (Cepa Yamagata) 15,00000 µg

B/Brisbane/60/2008 (Cepa Victoria) 15,00000 µg

- Actualización de especificaciones de calidad, empaques, etiquetas.
- Adición de presentación comercial caja x 5 jeringas prellenadas.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe especificar en el inserto y la información para prescribir la composición con las cepas específicas para la campaña Hemisferio Sur 2014 aprobadas.

Sin embargo, la Sala considera que la solicitud corresponde a un producto nuevo y no a una modificación.

3.1.3.7. CERVARIX® VACUNA

Expediente : 19981555
Radicado : 2013111426
Fecha : 01/10/2013
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:
Cada jeringa prellenada o vial por 0,5 mL contiene:

L1 del virus del papiloma humano tipo 16 20 µg
L1 del virus del papiloma humano tipo 18 20 µg

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones: Cervarix está indicado para mujeres de 10 a 45 años de edad para la prevención de infecciones persistentes y lesiones cervicales pre malignas y cáncer de cérvix, causadas por el virus del papiloma humano (VPH) oncogénico serotipos 16 Y 18.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes. Hipersensibilidad después de la administración anterior de vacunas contra el virus del papiloma humano.

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:

- Modificación de dosificación.
- Aprobación de inserto versión 2.0
- Aprobación de la información para prescribir versión 2.0

Nueva dosificación:

El esquema de vacunación depende de la edad del sujeto.

Desde 9 hasta incluso 14 años de edad al momento de la primera inyección, Cervarix se puede administrar con un esquema ya sea de 2 ó 3 dosis.

A partir de los 15 años de edad y mayores, solamente se recomienda el esquema de 3 dosis.

- Esquema de 2 dosis: El esquema de vacunación es en los meses 0 y 6. Si es necesaria la flexibilidad en el esquema de vacunación, la segunda dosis se puede administrar entre 5 y 7 meses después de la primera dosis.

- Esquema de 3 dosis: El esquema de vacunación recomendado es a los 0, 1 y 6 meses. Si es necesaria la flexibilidad en el esquema de vacunación, la segunda dosis se puede administrar entre 1 y 2.5 meses después de la primera dosis y la tercera dosis entre 5 y 12 meses después de la primera dosis.

Aunque no se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo, se ha observado una respuesta anamnésica después de la administración de una dosis de reto.

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

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Nueva dosificación:

El esquema de vacunación depende de la edad del sujeto.

Desde 9 hasta incluso 14 años de edad al momento de la primera inyección, Cervarix se puede administrar con un esquema ya sea de 2 ó 3 dosis.

A partir de los 15 años de edad y mayores, solamente se recomienda el esquema de 3 dosis.

- **Esquema de 2 dosis:** El esquema de vacunación es en los meses 0 y 6. Si es necesaria la flexibilidad en el esquema de vacunación, la segunda dosis se puede administrar entre 5 y 7 meses después de la primera dosis.

- **Esquema de 3 dosis:** El esquema de vacunación recomendado es a los 0, 1 y 6 meses. Si es necesaria la flexibilidad en el esquema de vacunación, la segunda dosis se puede administrar entre 1 y 2.5 meses después de la primera dosis y la tercera dosis entre 5 y 12 meses después de la primera dosis.

Aunque no se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo, se ha observado una respuesta anamnésica después de la administración de una dosis de reto.

Adicionalmente la Sala recomienda aprobar el inserto versión 2.0 y la información para prescribir versión 2.0, corrigiendo en las indicaciones la frase “cáncer de Cervarix” por “cáncer de cérvix”

3.1.3.8. ACTEMRA®

Expediente : 20062328
Radicado : 13084535
Fecha : 04/10/2013
Interesado : Productos Roche S.A.
Fabricante : Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co KG.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Composición: Cada jeringa prellena con 0.9 mL contiene 162 mg de tocilizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: El tocilizumab está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) moderada o activa grave en pacientes adultos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al tocilizumab o a cualquiera de los excipientes.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 39 de 2013, numeral 3.1.3.1, en el sentido de indicar que no es posible realizar los ajustes recomendados en la información para prescribir e inserto de 2012, por cuanto dicha información no aplica al producto Actemra SC 162mg/0.9mL. Con el fin de continuar con el proceso de aprobación del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta No. 39 de 2013, numeral 3.1.3.1., aclarando que las indicaciones para el producto de la referencia son:

- Vía Subcutánea:

“El tocilizumab, en combinación con Metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) moderada o activa grave en pacientes adultos cuando no ha respondido adecuadamente a metotrexate. Puede administrarse en monoterapia en caso de intolerancia al Metotrexato o cuando sea inconveniente proseguir el tratamiento con el mismo”

- Vía intravenosa

“Tocilizumab, en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de artritis reumatoidea activa moderada a severa en pacientes adultos que respondieron en forma inadecuada o que fueron intolerantes a terapia previa con uno o más modificadores de la enfermedad o antagonistas del factor de necrosis tumoral. En estos pacientes

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

tocilizumab puede darse como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato, o cuando no puede continuarse el tratamiento con metotrexato.

Tratamiento de la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS) en pacientes de 2 años o más, como monoterapia o en combinación con metotrexato (MTX).”

3.1.3.9. BIOGAIA PROTECTIS

Expediente : 20068221
Radicado : 2013119508
Fecha : 21/10/2013
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición:

Gotas: *Lactobacillus reuteri protectis* en una concentración de 1.0×10^8 UFC
Tabletas masticables: *Lactobacillus reuteri protectis* en una concentración de 1.0×10^8 UFC.

Forma farmacéutica: Gotas y Tabletas masticables.

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de síndromes diarreicos y dispépticos por flora bacteriana

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

Reacciones adversas: No hay reportes a la fecha.

Dosificación y grupo etario: 5 gotas o 1 tableta masticable diaria por vía oral x 10 días.

Vía de administración: Oral

Interacciones: No hay reporte de interacciones farmacológicas a la fecha.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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

- Evaluación farmacológica.
- Inclusión en normas farmacológicas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar la razón por la cual ha solicitado ante el instituto dos productos bajo el mismo Nombre Comercial y el mismo principio activo en dos categorías diferentes: Medicamento y Suplemento dietario.

3.1.3.10. VAX-SPIRAL

Expediente : 19941176
Radicado : 2013113018
Fecha : 03/10/2013
Interesado : Laboratorios Delta S.A.

Composición:

Cada unidad de dosis de 0.5 mL contiene

Células enteras inactivadas de serogrupo canicola 50-80 x 10⁶ 65 DF
Células enteras inactivadas de serogrupo pomona 50-80 x 10⁶ 65 DF
Células enteras inactivadas de serogrupo icterohaemorrhagiae 50-80 x 10⁶ DF

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable.

Indicaciones: Indicado para la inmunización activa contra la leptospirosis.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna. Al igual que otras vacunas no debe ser administrada en personas con enfermedades febriles agudas, procesos infecciosos y alérgicos agudos, enfermedades crónicas descompensadas, antecedentes de tratamiento inmunosupresivo en los últimos seis meses o que estén de alguna forma inmunocomprometidos. No administrar a embarazadas. Una vez puncionado el

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

bulbo, si el mismo se mantiene a la temperatura de refrigeración (2 A 8 °C, no congelar), su contenido puede utilizarse dentro de un periodo de 24 horas. En todos los centros de vacunación se recomienda tener listo un medicamento apropiado (solución de adrenalina de 1/1000) para cualquier caso de reacción anafiláctica que se pueda presentar. Uso por parte de especialistas.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, con el fin de continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, por cuanto no presenta modificaciones en el proceso de producción y la información postcomercialización no modifica el balance riesgo/beneficio del producto.

3.1.3.11. VACUNA ANTITETANICA

Expediente : 19940997
Radicado : 2013113024
Fecha : 03/10/2013
Interesado : Laboratorios Delta S.A

Composición: Cada dosis de 0.5mL contiene Anatoxina tetánica purificada 10 LfU

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable.

Indicaciones: Inmunización activa contra el tétanos. Indicado para la prevención del tétano en todas las edades.

Contraindicaciones: La vacuna no debe aplicarse a personas con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna. Está contraindicada en estados febriles, procesos infecciosos y alérgicos agudos y enfermedades crónicas en fase de descompensación. La ocurrencia de

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

cualquier signo neurológico o síntomas después de una administración contraindica absolutamente su uso posterior. Se recomienda tener listo un medicamento apropiado para cualquier caso de reacción anafiláctica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, con el fin de continuar con el proceso de renovación del registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, por cuanto no presenta modificaciones en el proceso de producción y la información postcomercialización no modifica el balance riesgo/beneficio del producto.

3.1.3.12. INSULINA GLARGINA

Expediente : 20060229
Radicado : 2013030532 / 2013103313 / 13087763
Fecha : 12/09/2013
Interesado : Vitalchem Laboratories de Colombia S.A.
Fabricante : Landsteiner Scientific S.A. de C.V.

Composición: Cada mL contiene 100 UI de insulina glargina.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

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

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

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

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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

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

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

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

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

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

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

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

el apego de los pacientes al régimen de tratamiento prescrito, los sitios de inyección, la técnica de inyección y cualquier otro factor que pudiera influir.

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

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

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

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

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

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

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

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

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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

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

- Antidiabéticos orales
- Inhibidores de la ECA
- Salicilatos
- Disopiramida
- Fibratos
- Fluoxetina
- Inhibidores de la MAO
- Pentoxifilina
- Propoxifeno
- Antibióticos sulfona-mídicos
- Quinolonas

Medicamentos que pueden condicionar efecto hipoglucemiante son:

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

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

Efectos Adversos:

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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

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

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

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

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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

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

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

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

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

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

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

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

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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

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

Condición de Venta: Con formula facultativa.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2013006623, conforme a lo emitido en el Acta No. 23 de 2013, numeral 3.1.3.14, con el fin de continuar con el trámite de evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora alcance al radicado 2013030532 / 2013103313 en el sentido de adjuntar:

- Programa de Farmacovigilancia del producto y los estudios inmunológicos de la Insulina Glargina (BASALIN), técnica analítica del producto, validación.
- Anexo: Análisis y conclusión del ejercicio comparabilidad producto biosimilar vs producto bioreferente.
- Anexo: Análisis y conclusiones estudios experimentales (preclínicos) y estudios clínicos.
- Anexos Farmacovigilancia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 39 de 2013 y No. 23 de 2013, la Sala Especializada de

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia por cuanto:

- La información presentada persiste con inconsistencias en cuanto a la fabricación del producto.
- Los estudios preclínicos de toxicidad no se hicieron con el producto propuesto (fabricado en Gan y Lee Pharmaceutical)
- El estudio clínico aportado no se hizo comparativo con productos equivalentes con el mismo principio activo (insulina glargina), puesto que la comparación se hizo con insulina NPH.
- No presentó estudios de inmunogenicidad clínica.
- Los datos de Farmacovigilancia presentados no son coherentes con los resultados de Farmacovigilancia comparativa a nivel global con los productos con principio activo insulina glargina.

Adicionalmente, la Sala recuerda a los interesados que la información se debe presentar de acuerdo a los formatos establecidos por el INVIMA y el lleno completo de los mismos.

3.1.3.13. PROQUAD® VACUNA DE VIRUS VIVOS ATENUADOS DE SARAMPIÓN, PAROTIDITIS, RUBÉOLA Y VARICELA

Expediente : 20062326
Radicado : 13087729
Fecha : 21/10/2013
Interesado : MSD Colombia S.A.S.
Fabricante : Merck Sharp & Dohme Corp.

Composición: Cada dosis de 0.5 mL de ProQuad® contiene: Virus vivo atenuado de Sarampión derivado de la cepa Edmonston B: 3.00 log DICT50; Virus vivo atenuado de paperas de la cepa Jeryl Lynn®: 4.30 log DICT50; Virus vivo atenuado de rubeola de la cepa Wistar RA 27/3: 3.00 log DICT50; Virus vivo atenuado de Varicela de la cepa Oka/Merck: 3.99 log PFU.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: ProQuad está indicado para la vacunación contra sarampión, parotiditis, rubéola y varicela en individuos de 12 meses a 12 años de edad.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Contraindicaciones:

Historia de hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, incluyendo gelatina.

Historia de reacción anafilactoide a la neomicina.

Discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas de cualquier tipo, u otros neoplasmas malignos que afecten la médula ósea o sistema linfático.

Terapia inmunosupresora (incluyendo corticosteroides en altas dosis); sin embargo, ProQuad no está contraindicado para uso en individuos que están recibiendo corticosteroides tópicos o corticosteroides en bajas dosis, como se utilizan comúnmente para la profilaxis del asma o en pacientes que están recibiendo corticosteroides como terapia de reemplazo, por ejemplo, para la enfermedad de Addison. La vacunación con una vacuna viva atenuada, tal como varicela, puede resultar en un sarpullido asociado con la vacuna más extensa o enfermedad diseminada en individuos que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides. Individuos que reciben medicamentos inmunosupresores son más susceptibles a las infecciones que los individuos sanos.

Estados de inmunosuficiencia primaria y adquirida, incluyendo la inmunosupresión en asociación con el SIDA u otras manifestaciones clínicas de infección con virus de inmunodeficiencia humana, deficiencias inmunocelulares; y estados hipogamaglobulinémicos o disgamaglobulinémicos. Encefalitis por cuerpos de inclusión del sarampión, neumonitis, y muerte como consecuencia directa de la infección diseminada del virus de la vacuna del sarampión se han reportado en individuos severamente inmunocomprometidos vacunados de forma inadvertida con una vacuna que contiene sarampión.

Historia familiar de inmunodeficiencia congénita o hereditaria, a menos que se demuestre la inmunocompetencia del receptor potencial de la vacuna.

Tuberculosis activa no tratada.

Cualquier enfermedad febril con fiebre $>38,5^{\circ}\text{C}$ ($>101,3^{\circ}\text{F}$); sin embargo, la fiebre de bajo grado en sí no es una contraindicación a la vacunación.

Embarazo; los posibles efectos de la vacuna en el desarrollo fetal se desconocen en este momento. Si se emprende la vacunación de mujeres

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

pospúberes, se debe evitar el embarazo durante los 3 meses siguientes a la vacunación.

Precauciones:

Generales

Suministros de tratamiento adecuado, incluyendo epinefrina en inyección (1:1000), deben estar disponibles para uso inmediato en caso que ocurra una reacción anafiláctica o anafilactoide.

Se deben adoptar las debidas precauciones en la administración de ProQuad a personas con historia personal o familiar de convulsiones, historia de lesión cerebral o cualquier otra condición en la cual se debe evitar el estrés debido a la fiebre. El médico debe estar alerta a la elevación de la temperatura que pueda ocurrir después de la vacunación.

La seguridad y eficacia de ProQuad no se ha establecido en individuos que se conoce están infectados con virus de inmunodeficiencia humana con o sin evidencia de inmunosupresión.

La duración de la protección frente a la infección de sarampión, parotiditis, rubéola, y varicela después de la vacunación con ProQuad se desconoce.

Al igual que para cualquier vacuna, puede que la vacunación con ProQuad no resulte en protección en todos los receptores de la vacuna.

Transmisión

La excreción de pequeñas cantidades de virus vivo atenuado de rubéola de la nariz o garganta ha ocurrido en la mayoría de los individuos susceptibles 7 a 28 días después de la vacunación. No existe evidencia confirmada para indicar que dicho virus se transmita a personas susceptibles que están en contacto con individuos vacunados. En consecuencia, la transmisión a través de un contacto personal cercano, mientras que es aceptado como una posibilidad teórica, no se considera como un riesgo significativo. Sin embargo, se ha documentado la transmisión del virus de la vacuna de rubéola a infantes a través de la leche materna.

No existen reportes de transmisión de la cepa Enders' Edmonston más atenuada del virus del sarampión o la cepa Jeryl Lynn™ del virus de la parotiditis de los receptores de vacuna a contactos susceptibles.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

La experiencia postmercado con varivax sugiere que la transmisión del virus de la vacuna de varicela puede ocurrir rara vez entre los receptores de vacuna sanos (que desarrollan o no desarrollan un sarpullido tipo varicela) y contactos susceptibles a la varicela, como también los individuos de alto riesgo susceptibles a la varicela.

Los individuos de alto riesgo susceptibles a la varicela incluyen:

- Individuos inmunocomprometidos;
- Mujeres embarazadas sin historia positiva documentada de varicela o evidencia de laboratorio de infección previa;
- Infantes recién nacidos de madres sin historia positiva documentada de varicela o evidencia de laboratorio de infección previa;

Los receptores de vacuna deben tratar de evitar, siempre que sea posible, la asociación cercana con individuos de alto riesgo susceptibles a la varicela hasta por 6 semanas después de la vacunación. En circunstancias donde el contacto con individuos de alto riesgo susceptibles a la varicela es inevitable, el riesgo potencial de transmisión del virus de la vacuna de varicela se debe sopesar frente al riesgo de adquirir y transmitir el virus de varicela tipo salvaje.

Hipersensibilidad al Huevo

La vacuna viva de sarampión y la vacuna viva de parotiditis se producen en cultivo celular de embrión de pollo. Las personas con historia de reacciones anafilácticas, anafilactoides, u otras reacciones inmediatas (por ejemplo, urticaria, inflamación de la boca y garganta, dificultad para respirar, hipotensión, o shock) posterior al consumo de huevo pueden estar en riesgo aumentado de reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato después de recibir vacunas que contengan trazas del antígeno de embrión de pollo. La relación potencial de riesgo-beneficio se debe evaluar cuidadosamente antes de considerar la vacunación en dichos casos. Dichos individuos se pueden vacunar con extrema precaución, teniendo el tratamiento adecuado a la mano en caso que ocurra una reacción.

Trombocitopenia

No hay datos clínicos disponibles con respecto al desarrollo o empeoramiento de la trombocitopenia en individuos vacunados con ProQuad. Casos de trombocitopenia se han reportado en la experiencia de pos-comercialización después de la vacunación primaria con ProQuad. Además, se han reportado casos de trombocitopenia después de la vacunación primaria o revacunación

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

con la vacuna de sarampión; con la vacuna de sarampión, parotiditis, y rubéola; y con la vacuna de varicela. La experiencia pos-comercialización con la vacuna viva de sarampión, parotiditis, y rubéola indica que los individuos con trombocitopenia actual pueden desarrollar una trombocitopenia más severa después de la vacunación. Además, los individuos que experimentan trombocitopenia después de la primera dosis de una vacuna viva de sarampión, parotiditis, y rubéola pueden desarrollar trombocitopenia con dosis repetidas. El estado serológico se puede evaluar para determinar si dosis adicionales de la vacuna son necesarias o no. La relación potencial de riesgo-beneficio se debe evaluar cuidadosamente antes de considerar la vacunación con ProQuad en dichos casos.

Profilaxis Post-Exposición

Datos clínicos para ProQuad administrado después de la exposición al sarampión, parotiditis, rubéola, o varicela no se encuentran disponibles. Sin embargo, la profilaxis post-exposición se ha demostrado para sarampión y varicela con una vacuna que contiene sarampión y vacuna que contiene varicela, respectivamente, cuando es administrada a individuos susceptibles dentro de los 3 días de exposición.

Mujeres en Edad Fértil

En mujeres en edad fértil, se debe evitar el embarazo durante 3 meses después de la vacunación.

Adolescentes y Adultos

Datos clínicos sobre la seguridad, inmunogenicidad, y eficacia de ProQuad no se encuentran disponibles en adolescentes y adultos.

Prueba de Tuberculina

Se ha reportado que las vacunas de virus vivos atenuados de sarampión, parotiditis, y rubéola administradas individualmente pueden resultar en una depresión temporal de la sensibilidad de la piel a la tuberculina. Por lo tanto, si se va a realizar una prueba de tuberculina, se debe hacer en cualquier momento antes, simultáneamente con, o al menos 4 a 6 semanas después de la vacunación con ProQuad.

Tuberculosis

Los niños en tratamiento para tuberculosis no han experimentado una exacerbación de la enfermedad cuando son vacunados con la vacuna de virus

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

vivos de sarampión; ningún estudio ha reportado hasta la fecha el efecto de las vacunas de virus de sarampión en niños con tuberculosis no tratada.

Advertencias:

Texto como Contraindicaciones y Advertencias:

Historia de hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, incluyendo gelatina.

Historia de reacción anafilactoide a la neomicina.

Discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas de cualquier tipo, u otros neoplasmas malignos que afecten la médula ósea o sistema linfático.

Terapia inmunosupresora (incluyendo corticosteroides en altas dosis); sin embargo, ProQuad no está contraindicado para uso en individuos que están recibiendo corticosteroides tópicos o corticosteroides en bajas dosis, como se utilizan comúnmente para la profilaxis del asma o en pacientes que están recibiendo corticosteroides como terapia de reemplazo, por ejemplo, para la enfermedad de Addison. La vacunación con una vacuna viva atenuada, tal como varicela, puede resultar en un sarpullido asociado con la vacuna más extensa o enfermedad diseminada en individuos que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides. Individuos que reciben medicamentos inmunosupresores son más susceptibles a las infecciones que los individuos sanos.

Estados de inmunosuficiencia primaria y adquirida, incluyendo la inmunosupresión en asociación con el SIDA u otras manifestaciones clínicas de infección con virus de inmunodeficiencia humana, deficiencias inmunocelulares; y estados hipogamaglobulinémicos o disgamaglobulinémicos. Encefalitis por cuerpos de inclusión del sarampión, neumonitis, y muerte como consecuencia directa de la infección diseminada del virus de la vacuna del sarampión se han reportado en individuos severamente inmunocomprometidos vacunados de forma inadvertida con una vacuna que contiene sarampión.

Historia familiar de inmunodeficiencia congénita o hereditaria, a menos que se demuestre la inmunocompetencia del receptor potencial de la vacuna.

Tuberculosis activa no tratada.

Cualquier enfermedad febril con fiebre $>38,5^{\circ}\text{C}$ ($>101,3^{\circ}\text{F}$); sin embargo, la fiebre de bajo grado en sí no es una contraindicación a la vacunación.

Embarazo; los posibles efectos de la vacuna en el desarrollo fetal se desconocen en este momento. Si se emprende la vacunación de mujeres

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

pospúberes, se debe evitar el embarazo durante los 3 meses siguientes a la vacunación.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosificación

Los individuos de 12 meses a 12 años de edad deben recibir una sola dosis de ProQuad administrada por vía subcutánea.

Si una segunda dosis es requerida, un refuerzo de vacuna de sarampión, parotiditis, rubéola y varicela, puede ser aplicado a niños entre los 4 y 6 años de edad. El momento apropiado y el número de inyecciones se determinarán por el médico tratante utilizando las recomendaciones oficiales apropiadas.

[Nota: Los esquemas de vacunación locales se pueden sustituir por las anteriores recomendaciones según lo estipulado por las autoridades locales.]

Si la primera dosis de una vacuna que contiene sarampión se administra entre los 6 meses de edad y antes de los 12 meses de edad (en una situación de riesgo tal como un brote de sarampión, o debido a recomendaciones oficiales), la respuesta a la vacuna se puede influenciar de forma adversa por los anticuerpos maternos circulantes. Por lo tanto, otra dosis de una vacuna que contiene sarampión se debe administrar a los 12 meses de edad o después. Una dosis posterior (tercera) se puede administrar si se justifica por las recomendaciones oficiales para una vacuna que contiene sarampión.

Al menos debe transcurrir 1 mes entre una dosis de ATTENUVAX o M M R II y ProQuad. Si por alguna razón se requiere una segunda dosis de una vacuna que contiene varicela, debe transcurrir al menos 1 mes entre la administración de las 2 dosis.

No administrar inmunoglobulina (IG) o Inmunoglobulina contra la Varicela Zoster (VZIG) de forma concomitante con ProQuad (ver interacciones farmacológicas).

Método de administración:

Para administración subcutánea. No inyectar intravascularmente.

La vacuna se debe inyectar en la región deltoide del brazo superior o el área anterolateral más alta del muslo.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Precaución: Se debe utilizar una jeringa estéril libre de preservantes, antisépticos, detergentes, y otras sustancias antivirales para cada inyección y/o reconstitución de ProQuad porque estas sustancias pueden inactivar los virus de la vacuna.

Para reconstituir la vacuna, utilizar únicamente el diluyente suministrado debido a que no tiene preservantes u otras sustancias antivirales, que podrían inactivar los virus de la vacuna.

Es importante utilizar una jeringa y aguja estéril diferente para cada paciente para prevenir la transmisión de agentes infecciosos de un individuo a otro.

Extraer todo el volumen del solvente en una jeringa (si una jeringa prellenada se encuentra disponible, este paso no es necesario). Inyectar todo el contenido de la jeringa en el vial que contiene el polvo. Agitar suavemente hasta disolver completamente. Extraer todo el contenido de la vacuna reconstituida del vial en la misma jeringa e inyectar el volumen completo.

Los productos farmacológicos parenterales se deben inspeccionar visualmente para material particulado y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Antes de la reconstitución, la vacuna liofilizada es una masa compacta cristalina de color blanco a amarillo pálido. ProQuad, cuando es reconstituido, es un líquido claro de color amarillo a rosado claro.

Vía de Administración: Subcutánea.

Interacciones: Al menos debe transcurrir 1 mes entre una dosis de M-M-R II y una dosis de ProQuad. Si por alguna razón se requiere una segunda dosis de una vacuna que contiene varicela, debe transcurrir al menos 1 mes entre la administración de las 2 dosis.

La administración de inmunoglobulinas (IG) de forma concomitante con ProQuad puede interferir con la respuesta inmune. La vacunación se debe aplazar durante al menos 3 meses después de transfusiones de sangre o plasma, o administración de IG. Sin embargo, el intervalo apropiado sugerido entre la transfusión o administración de IG y la vacunación variará con el tipo de transfusión o indicación para, y dosis de, IG (por ejemplo, 5 meses para VZIG).

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Después de la administración de ProQuad, cualquier IG incluyendo VZIG no se debe administrar durante 1 mes a partir de ahí a menos que el uso supere los beneficios de la vacunación.

Los receptores de la vacuna deben evitar el uso de salicilatos durante 6 semanas después de la vacunación con ProQuad debido a que el síndrome de Reye se ha reportado después del uso de salicilatos durante la infección de varicela tipo salvaje.

La cuarta dosis de DTaP (vacuna contra la difteria, tétanos, tosferina) está indicada para niños de 15 meses de edad y mayores. Datos limitados sugieren que ProQuad se puede administrar de forma concomitante (en sitios de inyección diferentes) con DTaP en niños de 15 meses de edad y mayores.

Los resultados de estudios clínicos indican que ProQuad se puede administrar de forma concomitante con la vacuna conjugada de *Haemophilus b* (conjugado proteínico meningocócico), vacuna de hepatitis B (recombinante), vacuna conjugada neumocócica, y de hepatitis A (inactivada).

No existen datos para la administración de ProQuad con la vacuna inactivada de poliovirus.

Efectos Adversos: Niños de 12 a 23 meses de edad

En estudios clínicos, ProQuad se administró sola a 6038 niños de 12 a 23 meses de edad. ProQuad fue generalmente bien tolerado.

Los niños recibieron la formulación estable en refrigeración o la formulación congelada de ProQuad y fueron monitoreados durante 6 semanas después de la vacunación. Los perfiles de seguridad fueron similares para las dos formulaciones. La seguridad de la formulación congelada de ProQuad se comparó con la seguridad de M-M-R II y VARIVAX administrados concomitantemente en dos sitios de inyección diferentes. El perfil de seguridad de ProQuad fue similar al de las vacunas de los componentes.

Las únicas experiencias adversas sistémicas relacionadas con la vacuna que se reportaron en una tasa significativamente superior en los individuos que recibieron ProQuad que en individuos que recibieron M-M-R II y VARIVAX de forma concomitante en inyecciones separadas fueron fiebre ($\geq 38,9^{\circ}\text{C}$ [$\geq 102^{\circ}\text{F}$] equivalente a la oral o anormal) (21,5% versus 14,9%, respectivamente), y sarpullido tipo sarampión (3,0% versus 2,1%, respectivamente). Tanto la fiebre

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

como el sarpullido tipo sarampión ocurrió usualmente dentro de los 5 a 12 días siguientes a la vacunación, fueron de corta duración, y se resolvieron sin secuelas a largo plazo. Dolor/sensibilidad/molestia en el sitio de inyección se reportaron en una tasa estadísticamente menor en individuos que recibieron ProQuad que en individuos que recibieron M-M-R II y VARIVAX de forma concomitante en sitios de inyección diferentes (22,0% versus 26,7%, respectivamente). La única experiencia adversa del sitio de inyección relacionada con la vacuna que fue más frecuente entre los receptores de ProQuad que en los receptores de M-M-R II y VARIVAX fue el sarpullido en el sitio de inyección (2,3% versus 1,5%, respectivamente).

A través de los estudios clínicos, se reportaron las siguientes experiencias adversas como relacionadas con la vacuna por el investigador en individuos después de una dosis única de ProQuad (excluyendo eventos únicos con una frecuencia de $\leq 0,02\%$). Varias experiencias adversas se solicitaron en los estudios clínicos y se designaron con el (†).

[Muy común ($\geq 1/10$); Común ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Poco común ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)]

Infecciones e Infestaciones

Común: Infección respiratoria superior

Poco común: gastroenteritis, infección de oído, otitis, nasofaringitis, otitis media, faringitis, roséola, infección viral, brote viral

Raro: bronquiolitis, candidiasis, laringitis infecciosa, amigdalitis, varicela†, gastroenteritis viral

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Raro: linfadenopatía

Trastornos del sistema inmune

Raro: alergia/hipersensibilidad

Trastornos del metabolismo y nutrición

Poco común: anorexia, disminución del apetito

Trastornos psiquiátricos

Común: irritabilidad

Poco común: llanto, insomnio, trastorno del sueño

Raro: agitación, querer estar alzado, cambios emocionales

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Trastornos del sistema nervioso

Poco común: convulsión febril, somnolencia

Raro: ataxia, dolor de cabeza, letargo

Trastornos oculares

Raro: conjuntivitis, lagrimeo, molestia visual

Trastorno del oído y laberinto

Raro: dolor de oído

Trastornos vasculares

Raro: enrojecimiento

Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastinales

Poco común: tos, congestión nasal, congestión respiratoria, rinorrea

Raro: sibilancia

Trastornos gastrointestinales

Común: diarrea, vómito

Raro: flatulencia, náuseas, erupción dental

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Común: sarpullido tipo sarampión[†], sarpullido, sarpullido tipo varicela[†]

Poco Común: dermatitis (incluyendo por contacto, atópica, y pañalitis), eczema, eritema, miliaria rubra/sarpullido por calor, sarpullido -tipo rubéola[†], urticaria, exantema viral

Raro: acné, erupción por medicamento, exantema

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Muy común: fiebre $\geq 38,9^{\circ}\text{C}$ ($\geq 102^{\circ}\text{F}$) equivalente a oral o anormal[†], eritema[†] o dolor/sensibilidad/molestia[†] en el sitio de inyección

Común: equimosis o inflamación[†] en el sitio de inyección, sarpullido en el sitio de inyección[†]

Poco Común: astenia/fatiga, induración o calor en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, masa/hinchazón en el sitio de inyección, malestar

Raro: enfermedad tipo gripe/influenza, decoloración en el sitio de inyección, reacción en el sitio de inyección, dolor, dolor/sensibilidad/molestia

Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento

Raro: contusión, picadura/ardor no venenosos

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Otras Experiencias Adversas

Adicionalmente, las experiencias adversas con el uso pos-comercialización de ProQuad y/o en estudios clínicos y/o uso pos-comercialización de M-M-R II, las vacunas de los componentes, y VARIVAX sin tener en cuenta la causalidad o frecuencia se resumen a continuación.

Infecciones e Infestaciones sarampión atípico, celulitis, epididimitis, herpes zoster, infección, influenza, sarampión, parotiditis, infección respiratoria, infección de piel, varicela (cepa de la vacuna)

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático anemia aplásica, linfadenitis, linfadenopatía regional, trombocitopenia

Trastornos del sistema inmune reacción anafilactoide, anafilaxia y fenómenos relacionados tal como edema angioneurótico, edema facial, y edema periférico, anafilaxia en individuos con o sin historia de alergia

Trastornos psiquiátricos apatía, nerviosismo

Trastornos del sistema nervioso convulsiones afebriles, meningitis aséptica, parálisis de Bell, accidente cerebrovascular, mareo, anomalía del sueño, encefalitis, encefalopatía, síndrome de Guillain-Barré, hipersomnia, encefalitis por cuerpos de inclusión del sarampión, parálisis ocular, parestesia, polineuritis, polineuropatía, panencefalitis esclerosante, síncope, mielitis transversa, temblores

Trastornos oculares edema del párpado, irritación, neuritis óptica, retinitis, neuritis retrobulbar

Trastorno del oído y laberinto sordera nerviosa

Trastornos vasculares extravasación

Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastinales espasmo bronquial, bronquitis, epistaxis, neumonitis, neumonía, congestión pulmonar, rinitis, sinusitis, estornudos, dolor de garganta

Trastornos gastrointestinales dolor abdominal, hematoquezia, úlceras de la boca

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo eritema multiforme, púrpura Henoch-Schönlein, herpes simple, impétigo, paniculitis, prurito, púrpura, induración de la piel, síndrome de Stevens-Johnson, quemadura de sol

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos artritis y/o artralgia (usualmente transitorio y rara vez crónico), dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cadera, piernas, o cuello, inflamación

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración molestias del sitio de inyección (ardor y/o escozor de corta duración, eczema, edema/hinchazón, sarpullido tipo urticaria, hematoma, induración, hinchazón, vesículas, reacción maculo-papulosa), inflamación, anomalía de labio, papilitis, rugosidad/sequedad, rigidez, trauma, sarpullido tipo varicela, hemorragia en el sitio de inyección, sensación de calor y calor al tacto

Muerte por varias causas, y en algunos casos desconocidas, rara vez se han reportado después de la vacunación con las vacunas contra sarampión, parotiditis, y rubéola; sin embargo, no se ha establecido una relación causal en individuos sanos. No se reportaron muertes o secuelas permanentes en un estudio de vigilancia pos-comercialización publicado en Finlandia que involucró a 1,5 millones de niños y adultos que fueron vacunados con M-M-R II de 1982 a 1993.

Encefalitis y encefalopatía se han reportado en una frecuencia aproximada de una por cada 3 millones de dosis de la combinación de la vacuna de sarampión, parotiditis, y rubéola contenida en M-M-R II. La vigilancia pos-comercialización de más de 518 millones de dosis que se han distribuido a nivel mundial (1978 a 2007) indica que los eventos adversos serios tales como encefalitis y encefalopatía continúan siendo reportados rara vez. En ningún caso se ha demostrado de forma concluyente que las reacciones fueran en realidad causadas por la vacuna; sin embargo, los datos sugieren la posibilidad que algunos de los casos pudieron ser causados por las vacunas de sarampión. El riesgo de esos trastornos neurológicos después de la administración de la vacuna viva de sarampión continúa siendo mucho menos que para la encefalitis y encefalopatía con sarampión de tipo salvaje (1 por 2000 casos reportados).

Artralgia y/o artritis (usualmente transitorios y rara vez crónicos), y polineuritis son características de infección con la rubéola tipo salvaje y varían en frecuencia y severidad con la edad y el género, siendo mayor en mujeres

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

adultas y menos en niños prepúberes. Después de la vacunación en niños, las reacciones en articulaciones son generalmente menos comunes (0 a 3%) y de duración breve. En mujeres, las tasas de incidencia de artritis y artralgia son generalmente más altas que las observadas en niños (12 a 20%), y las reacciones tienden a ser más marcadas y de duración más larga. Los síntomas pueden persistir durante unos meses o en raras ocasiones durante años. En niñas adolescentes, las reacciones parecen ser intermedias entre las observadas en niños y mujeres adultas. Incluso en mujeres mayores (35 a 45 años), estas reacciones son generalmente bien toleradas y rara vez interfieren con las actividades normales.

La artritis crónica se ha asociado con la infección de rubéola de tipo salvaje y se ha relacionado con virus persistente y/o antígeno viral aislado de tejidos corporales. Los receptores de la vacuna muy rara vez han desarrollado síntomas de articulación crónica.

Se han presentado reportes de panencefalitis esclerosante subaguda (SSPE) en niños que no tenían historia de infección con sarampión de tipo salvaje pero recibieron la vacuna de sarampión. Algunos de estos casos pueden haber resultado de un sarampión no reconocido en el primer año de vida o posiblemente de la vacunación contra el sarampión. Basado en la distribución estimada de la vacuna de sarampión (EE.UU.), la asociación de casos SSPE a la vacunación contra el sarampión es aproximadamente un caso por millón de vacunas distribuidas. Esto es mucho menos que la asociación con la infección con sarampión de tipo salvaje, 6 a 22 casos de SSPE por millón de casos de sarampión. Los resultados de un estudio de caso-control retrospectivo realizado por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de los EE.UU. sugieren que el efecto general de la vacuna contra el sarampión ha sido proteger contra SSPE con su riesgo inherente más alto de SSPE.

Casos de meningitis aséptica se han reportado después de la vacunación contra el sarampión, parotiditis, y rubéola. Aunque se ha demostrado una relación causal entre las otras cepas de la vacuna de parotiditis y meningitis aséptica, no existe evidencia que vincule la vacuna de parotiditis Jeryl Lynn™ a la meningitis aséptica.

Estudio de Vigilancia de Seguridad Observacional Pos-Comercialización
Se evaluó la seguridad en un estudio observacional que incluyó a 69.237 niños vacunados con ProQuad de 12 meses a 12 años de edad. Un grupo de comparación histórica incluyó a 69.237 sujetos similares en edad, género, y

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

fecha de vacunación (día y mes) a quienes se les administró M-M-R II y Varivax de forma concomitante. El objetivo primario fue evaluar la incidencia de las convulsiones febriles que ocurrieron con diversos intervalos de tiempo después de la vacunación en niños de 12 a 60 meses de edad que nunca habían sido vacunados contra sarampión, parotiditis, rubéola, o varicela, ni tenían historia de infecciones de tipo salvaje (N=31.298 vacunados con ProQuad, incluyendo 31.043 que tenían 12 a 23 meses de edad). La incidencia de convulsiones febriles también se evaluó en un grupo control histórico de niños que habían recibido su primera vacunación con M-M-R II y Varivax de forma concomitante (N=31.298, incluyendo 31.019 que tenían de 12 a 23 meses de edad). El objetivo secundario fue evaluar la seguridad general de ProQuad en el período de 30 días después de la vacunación en niños de 12 meses a 12 años de edad.

En estudios clínicos previos al Registro Sanitario, se observó un aumento en la fiebre 5 a 12 días después de la vacunación con ProQuad (dosis 1) comparado con M-M-R II y VARIVAX (dosis 1) administrados concomitantemente. En el estudio de vigilancia observacional pos-comercialización, los resultados del análisis de seguridad primario revelaron un aumento aproximado del doble en el riesgo de convulsiones febriles en el mismo período de tiempo de 5 a 12 días después de la vacunación con ProQuad (dosis 1). La incidencia de las convulsiones febriles 5 a 12 días después de ProQuad (dosis 1) (0,70 por 1000 niños) fue más alta que en niños que recibieron M-M-R II y VARIVAX concomitantemente (0,32 por 1000 niños) [riesgo relativo (RR) 2,20, intervalo de confianza (CI) 95%: 1,04, 4,65]. La incidencia de las convulsiones febriles 0 a 30 días después de ProQuad (dosis 1) (1,41 por 1000 niños) fue similar a la observada en niños que recibieron M-M-R II y VARIVAX concomitantemente [RR 1,10, CI 95%: 0,72, 1,69]. Ver Tabla 1. Los análisis de seguridad generales revelaron que los riesgos de fiebre (RR=1,89; 95% CI: 1,67, 2,15) y sarpullido (RR=1,68; 95% CI: 1,07, 2,64) fueron significativamente más altos después de ProQuad (dosis 1) comparado con aquellos que recibieron las primeras dosis concomitantes de M-M-R II y VARIVAX, respectivamente. Todos los eventos médicos que resultaron en hospitalización o visitas al servicio de urgencias se compararon entre el grupo al cual se le administró ProQuad y el grupo de comparación histórico, y no se identificaron otras preocupaciones de seguridad en este estudio.

Tabla 1

Convulsiones Febriles Confirmadas Días 5 a 12 y 0 a 30 Después de la Vacunación con ProQuad (dosis 1) Comparado con la Vacunación Concomitante con M-M-R II y VARIVAX (dosis 1) en Niños de 12 a 60 Meses de Edad

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Período de tiempo	Cohorte ProQuad (N=31.298)		Cohorte MMR+V (N=31.298)		Riesgo relativo (95% CI)
	n	Incidencia por 1.000	n	Incidencia por 1.000	
5 a 12 días	22	0,70	10	0,32	2,20, (1,04, 4,65).
0 a 30 días	44	1,41	40	1,28	1,10, (0,72, 1,69).

En este estudio observacional pos-comercialización, no se observó ningún caso de convulsión febril durante el período de 5 a 12 días pos-vacunación entre los 26.455 niños que recibieron ProQuad como una segunda dosis de M-M-R II y/o VARIVAX (25.212 como segunda dosis de M-M-R II y VARIVAX, 1.056 como una segunda dosis de M-M-R II, y 187 como una segunda dosis de VARIVAX). Además, los datos de seguridad generales detallados de 25.212 niños que recibieron ProQuad como una segunda dosis de M-M-R II y VARIVAX, la mayoría de ellos (95%) entre los 4 y 6 años de edad, y un análisis de estos datos por un comité de monitoreo de datos externo e independiente no identificaron ninguna preocupación de seguridad específica.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 36 de 2013, numeral 3.1.3.8, con el fin de continuar de con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Composición, forma Farmacéutica, Indicaciones, Contraindicaciones, vía de Administración y dosificación.
- Inserto versión 06-2013.
- Información para prescribir versión 06-2013.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 36 de 2013, numeral 3.1.3.8., 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 dosis de 0.5 mL de ProQuad® contiene: Virus vivo atenuado de Sarampión derivado de la cepa Edmonston B: 3.00 log

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

**DICT50; Virus vivo atenuado de paperas de la cepa Jeryl Lynn[®]: 4.30 log
DICT50; Virus vivo atenuado de rubeola de la cepa Wistar RA 27/3: 3.00
log DICT50; Virus vivo atenuado de Varicela de la cepa Oka/Merck: 3.99
log PFU.**

**Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución
inyectable.**

**Indicaciones: ProQuad[®] está indicado para la vacunación contra
sarampión, parotiditis, rubéola y varicela en individuos de 12 meses a 12
años de edad.**

Contraindicaciones:

**Historia de hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna,
incluyendo gelatina.**

Historia de reacción anafilactoide a la neomicina.

**Discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas de cualquier tipo, u otros
neoplasmas malignos que afecten la médula ósea o sistema linfático.**

**Terapia inmunosupresora (incluyendo corticosteroides en altas dosis);
sin embargo, ProQuad[®] no está contraindicado para uso en individuos
que están recibiendo corticosteroides tópicos o corticosteroides en bajas
dosis, como se utilizan comúnmente para la profilaxis del asma o en
pacientes que están recibiendo corticosteroides como terapia de
reemplazo, por ejemplo, para la enfermedad de Addison. La vacunación
con una vacuna viva atenuada, tal como varicela, puede resultar en un
sarpullido asociado con la vacuna más extensa o enfermedad diseminada
en individuos que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides.
Individuos que reciben medicamentos inmunosupresores son más
susceptibles a las infecciones que los individuos sanos.**

**Estados de inmunosuficiencia primaria y adquirida, incluyendo la
inmunosupresión en asociación con el SIDA u otras manifestaciones
clínicas de infección con virus de inmunodeficiencia humana, deficiencias
inmunocelulares; y estados hipogamaglobulinémicos o
disgamaglobulinémicos. Encefalitis por cuerpos de inclusión del
sarampión, neumonitis, y muerte como consecuencia directa de la**

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

infección diseminada del virus de la vacuna del sarampión se han reportado en individuos severamente inmunocomprometidos vacunados de forma inadvertida con una vacuna que contiene sarampión.

Historia familiar de inmunodeficiencia congénita o hereditaria, a menos que se demuestre la inmunocompetencia del receptor potencial de la vacuna.

Tuberculosis activa no tratada.

Cualquier enfermedad febril con fiebre $>38,5^{\circ}\text{C}$ ($>101,3^{\circ}\text{F}$); sin embargo, la fiebre de bajo grado en sí no es una contraindicación a la vacunación.

Embarazo; los posibles efectos de la vacuna en el desarrollo fetal se desconocen en este momento. Si se emprende la vacunación de mujeres pospúberes, se debe evitar el embarazo durante los 3 meses siguientes a la vacunación.

Precauciones:

Generales

Suministros de tratamiento adecuado, incluyendo epinefrina en inyección (1:1000), deben estar disponibles para uso inmediato en caso que ocurra una reacción anafiláctica o anafilactoide.

Se deben adoptar las debidas precauciones en la administración de ProQuad[®] a personas con historia personal o familiar de convulsiones, historia de lesión cerebral o cualquier otra condición en la cual se debe evitar el estrés debido a la fiebre. El médico debe estar alerta a la elevación de la temperatura que pueda ocurrir después de la vacunación.

La seguridad y eficacia de ProQuad[®] no se ha establecido en individuos que se conoce están infectados con virus de inmunodeficiencia humana con o sin evidencia de inmunosupresión.

La duración de la protección frente a la infección de sarampión, parotiditis, rubéola, y varicela después de la vacunación con ProQuad[®] se desconoce.

Al igual que para cualquier vacuna, puede que la vacunación con ProQuad[®] no resulte en protección en todos los receptores de la vacuna.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Transmisión

La excreción de pequeñas cantidades de virus vivo atenuado de rubéola de la nariz o garganta ha ocurrido en la mayoría de los individuos susceptibles 7 a 28 días después de la vacunación. No existe evidencia confirmada para indicar que dicho virus se transmita a personas susceptibles que están en contacto con individuos vacunados. En consecuencia, la transmisión a través de un contacto personal cercano, mientras que es aceptado como una posibilidad teórica, no se considera como un riesgo significativo. Sin embargo, se ha documentado la transmisión del virus de la vacuna de rubéola a infantes a través de la leche materna.

No existen reportes de transmisión de la cepa Enders' Edmonston más atenuada del virus del sarampión o la cepa Jeryl Lynn™ del virus de la parotiditis de los receptores de vacuna a contactos susceptibles.

La experiencia postmercado con varivax sugiere que la transmisión del virus de la vacuna de varicela puede ocurrir rara vez entre los receptores de vacuna sanos (que desarrollan o no desarrollan un sarpullido tipo varicela) y contactos susceptibles a la varicela, como también los individuos de alto riesgo susceptibles a la varicela.

Los individuos de alto riesgo susceptibles a la varicela incluyen:

- Individuos inmunocomprometidos;
- Mujeres embarazadas sin historia positiva documentada de varicela o evidencia de laboratorio de infección previa;
- Infantes recién nacidos de madres sin historia positiva documentada de varicela o evidencia de laboratorio de infección previa;

Los receptores de vacuna deben tratar de evitar, siempre que sea posible, la asociación cercana con individuos de alto riesgo susceptibles a la varicela hasta por 6 semanas después de la vacunación. En circunstancias donde el contacto con individuos de alto riesgo susceptibles a la varicela es inevitable, el riesgo potencial de transmisión del virus de la vacuna de varicela se debe sopesar frente al riesgo de adquirir y transmitir el virus de varicela tipo salvaje.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Hipersensibilidad al Huevo

La vacuna viva de sarampión y la vacuna viva de parotiditis se producen en cultivo celular de embrión de pollo. Las personas con historia de reacciones anafilácticas, anafilactoides, u otras reacciones inmediatas (por ejemplo, urticaria, inflamación de la boca y garganta, dificultad para respirar, hipotensión, o shock) posterior al consumo de huevo pueden estar en riesgo aumentado de reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato después de recibir vacunas que contengan trazas del antígeno de embrión de pollo. La relación potencial de riesgo-beneficio se debe evaluar cuidadosamente antes de considerar la vacunación en dichos casos. Dichos individuos se pueden vacunar con extrema precaución, teniendo el tratamiento adecuado a la mano en caso que ocurra una reacción.

Trombocitopenia

No hay datos clínicos disponibles con respecto al desarrollo o empeoramiento de la trombocitopenia en individuos vacunados con ProQuad. Casos de trombocitopenia se han reportado en la experiencia de pos-comercialización después de la vacunación primaria con ProQuad®. Además, se han reportado casos de trombocitopenia después de la vacunación primaria o revacunación con la vacuna de sarampión; con la vacuna de sarampión, parotiditis, y rubéola; y con la vacuna de varicela. La experiencia pos-comercialización con la vacuna viva de sarampión, parotiditis, y rubéola indica que los individuos con trombocitopenia actual pueden desarrollar una trombocitopenia más severa después de la vacunación. Además, los individuos que experimentan trombocitopenia después de la primera dosis de una vacuna viva de sarampión, parotiditis, y rubéola pueden desarrollar trombocitopenia con dosis repetidas. El estado serológico se puede evaluar para determinar si dosis adicionales de la vacuna son necesarias o no. La relación potencial de riesgo-beneficio se debe evaluar cuidadosamente antes de considerar la vacunación con ProQuad® en dichos casos.

Profilaxis Post-Exposición

Datos clínicos para ProQuad® administrado después de la exposición al sarampión, parotiditis, rubéola, o varicela no se encuentran disponibles. Sin embargo, la profilaxis post-exposición se ha demostrado para sarampión y varicela con una vacuna que contiene sarampión y vacuna

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

que contiene varicela, respectivamente, cuando es administrada a individuos susceptibles dentro de los 3 días de exposición.

Mujeres en Edad Fértil

En mujeres en edad fértil, se debe evitar el embarazo durante 3 meses después de la vacunación.

Adolescentes y Adultos

Datos clínicos sobre la seguridad, inmunogenicidad, y eficacia de ProQuad® no se encuentran disponibles en adolescentes y adultos.

Prueba de Tuberculina

Se ha reportado que las vacunas de virus vivos atenuados de sarampión, parotiditis, y rubéola administradas individualmente pueden resultar en una depresión temporal de la sensibilidad de la piel a la tuberculina. Por lo tanto, si se va a realizar una prueba de tuberculina, se debe hacer en cualquier momento antes, simultáneamente con, o al menos 4 a 6 semanas después de la vacunación con ProQuad®.

Tuberculosis

Los niños en tratamiento para tuberculosis no han experimentado una exacerbación de la enfermedad cuando son vacunados con la vacuna de virus vivos de sarampión; ningún estudio ha reportado hasta la fecha el efecto de las vacunas de virus de sarampión en niños con tuberculosis no tratada.

Advertencias:

Texto como Contraindicaciones y Advertencias:

Historia de hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, incluyendo gelatina.

Historia de reacción anafilactoide a la neomicina.

Discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas de cualquier tipo, u otros neoplasmas malignos que afecten la médula ósea o sistema linfático.

Terapia inmunosupresora (incluyendo corticosteroides en altas dosis); sin embargo, ProQuad® no está contraindicado para uso en individuos que están recibiendo corticosteroides tópicos o corticosteroides en bajas dosis, como se utilizan comúnmente para la profilaxis del asma o en pacientes que están recibiendo corticosteroides como terapia de reemplazo, por ejemplo, para la enfermedad de Addison. La vacunación

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

con una vacuna viva atenuada, tal como varicela, puede resultar en un sarpullido asociado con la vacuna más extensa o enfermedad diseminada en individuos que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides. Individuos que reciben medicamentos inmunosupresores son más susceptibles a las infecciones que los individuos sanos.

Estados de inmunosuficiencia primaria y adquirida, incluyendo la inmunosupresión en asociación con el SIDA u otras manifestaciones clínicas de infección con virus de inmunodeficiencia humana, deficiencias inmunocelulares; y estados hipogamaglobulinémicos o disgamaglobulinémicos. Encefalitis por cuerpos de inclusión del sarampión, neumonitis, y muerte como consecuencia directa de la infección diseminada del virus de la vacuna del sarampión se han reportado en individuos severamente inmunocomprometidos vacunados de forma inadvertida con una vacuna que contiene sarampión.

Historia familiar de inmunodeficiencia congénita o hereditaria, a menos que se demuestre la inmunocompetencia del receptor potencial de la vacuna.

Tuberculosis activa no tratada.

Cualquier enfermedad febril con fiebre $>38,5^{\circ}\text{C}$ ($>101,3^{\circ}\text{F}$); sin embargo, la fiebre de bajo grado en sí no es una contraindicación a la vacunación. Embarazo; los posibles efectos de la vacuna en el desarrollo fetal se desconocen en este momento. Si se emprende la vacunación de mujeres pospúberes, se debe evitar el embarazo durante los 3 meses siguientes a la vacunación.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosificación

Los individuos de 12 meses a 12 años de edad deben recibir una sola dosis de ProQuad[®] administrada por vía subcutánea.

Si una segunda dosis es requerida, un refuerzo de vacuna de sarampión, parotiditis, rubéola y varicela, puede ser aplicado a niños entre los 4 y 6 años de edad. El momento apropiado y el número de inyecciones se determinarán por el médico tratante utilizando las recomendaciones oficiales apropiadas.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

[Nota: Los esquemas de vacunación locales se pueden sustituir por las anteriores recomendaciones según lo estipulado por las autoridades locales.]

Si la primera dosis de una vacuna que contiene sarampión se administra entre los 6 meses de edad y antes de los 12 meses de edad (en una situación de riesgo tal como un brote de sarampión, o debido a recomendaciones oficiales), la respuesta a la vacuna se puede influenciar de forma adversa por los anticuerpos maternos circulantes. Por lo tanto, otra dosis de una vacuna que contiene sarampión se debe administrar a los 12 meses de edad o después. Una dosis posterior (tercera) se puede administrar si se justifica por las recomendaciones oficiales para una vacuna que contiene sarampión.

Al menos debe transcurrir 1 mes entre una dosis de ATTENUVAX o M M R II y ProQuad. Si por alguna razón se requiere una segunda dosis de una vacuna que contiene varicela, debe transcurrir al menos 1 mes entre la administración de las 2 dosis.

No administrar inmunoglobulina (IG) o Inmunoglobulina contra la Varicela Zoster (VZIG) de forma concomitante con ProQuad® (ver interacciones farmacológicas).

Método de administración:

Para administración subcutánea. No inyectar intravascularmente.

La vacuna se debe inyectar en la región deltoide del brazo superior o el área anterolateral más alta del muslo.

Precaución: Se debe utilizar una jeringa estéril libre de preservantes, antisépticos, detergentes, y otras sustancias antivirales para cada inyección y/o reconstitución de ProQuad® porque estas sustancias pueden inactivar los virus de la vacuna.

Para reconstituir la vacuna, utilizar únicamente el diluyente suministrado debido a que no tiene preservantes u otras sustancias antivirales, que podrían inactivar los virus de la vacuna.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Es importante utilizar una jeringa y aguja estéril diferente para cada paciente para prevenir la transmisión de agentes infecciosos de un individuo a otro.

Extraer todo el volumen del solvente en una jeringa (si una jeringa prellenada se encuentra disponible, este paso no es necesario). Inyectar todo el contenido de la jeringa en el vial que contiene el polvo. Agitar suavemente hasta disolver completamente. Extraer todo el contenido de la vacuna reconstituida del vial en la misma jeringa e inyectar el volumen completo.

Los productos farmacológicos parenterales se deben inspeccionar visualmente para material particulado y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Antes de la reconstitución, la vacuna liofilizada es una masa compacta cristalina de color blanco a amarillo pálido. ProQuad, cuando es reconstituido, es un líquido claro de color amarillo a rosado claro.

Vía de Administración: Subcutánea.

Interacciones: Al menos debe transcurrir 1 mes entre una dosis de M-M-R II y una dosis de ProQuad®. Si por alguna razón se requiere una segunda dosis de una vacuna que contiene varicela, debe transcurrir al menos 1 mes entre la administración de las 2 dosis.

La administración de inmunoglobulinas (IG) de forma concomitante con ProQuad® puede interferir con la respuesta inmune. La vacunación se debe aplazar durante al menos 3 meses después de transfusiones de sangre o plasma, o administración de IG. Sin embargo, el intervalo apropiado sugerido entre la transfusión o administración de IG y la vacunación variará con el tipo de transfusión o indicación para, y dosis de, IG (por ejemplo, 5 meses para VZIG).

Después de la administración de ProQuad®, cualquier IG incluyendo VZIG no se debe administrar durante 1 mes a partir de ahí a menos que el uso supere los beneficios de la vacunación.

Los receptores de la vacuna deben evitar el uso de salicilatos durante 6 semanas después de la vacunación con ProQuad® debido a que el

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

síndrome de Reye se ha reportado después del uso de salicilatos durante la infección de varicela tipo salvaje.

La cuarta dosis de DTaP (vacuna contra la difteria, tétanos, tosferina) está indicada para niños de 15 meses de edad y mayores. Datos limitados sugieren que ProQuad se puede administrar de forma concomitante (en sitios de inyección diferentes) con DTaP en niños de 15 meses de edad y mayores.

Los resultados de estudios clínicos indican que ProQuad® se puede administrar de forma concomitante con la vacuna conjugada de *Haemophilus b* (conjugado proteínico meningocócico), vacuna de hepatitis B (recombinante), vacuna conjugada neumocócica, y de hepatitis A (inactivada).

No existen datos para la administración de ProQuad® con la vacuna inactivada de poliovirus.

Efectos Adversos: Niños de 12 a 23 meses de edad.

En estudios clínicos, ProQuad® se administró sola a 6038 niños de 12 a 23 meses de edad. ProQuad® fue generalmente bien tolerado.

Los niños recibieron la formulación estable en refrigeración o la formulación congelada de ProQuad® y fueron monitoreados durante 6 semanas después de la vacunación. Los perfiles de seguridad fueron similares para las dos formulaciones. La seguridad de la formulación congelada de ProQuad® se comparó con la seguridad de M-M-R II y VARIVAX administrados concomitantemente en dos sitios de inyección diferentes. El perfil de seguridad de ProQuad® fue similar al de las vacunas de los componentes.

Las únicas experiencias adversas sistémicas relacionadas con la vacuna que se reportaron en una tasa significativamente superior en los individuos que recibieron ProQuad® que en individuos que recibieron M-M-R II y VARIVAX de forma concomitante en inyecciones separadas fueron fiebre ($\geq 38,9^{\circ}\text{C}$ [$\geq 102^{\circ}\text{F}$] equivalente a la oral o anormal) (21,5% versus 14,9%, respectivamente), y sarpullido tipo sarampión (3,0% versus 2,1%, respectivamente). Tanto la fiebre como el sarpullido tipo sarampión ocurrió usualmente dentro de los 5 a 12 días siguientes a la vacunación, fueron de corta duración, y se resolvieron sin secuelas a largo plazo.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Dolor/sensibilidad/molestia en el sitio de inyección se reportaron en una tasa estadísticamente menor en individuos que recibieron ProQuad[®] que en individuos que recibieron M-M-R II y VARIVAX de forma concomitante en sitios de inyección diferentes (22,0% versus 26,7%, respectivamente). La única experiencia adversa del sitio de inyección relacionada con la vacuna que fue más frecuente entre los receptores de ProQuad[®] que en los receptores de M-M-R II y VARIVAX fue el sarpullido en el sitio de inyección (2,3% versus 1,5%, respectivamente).

A través de los estudios clínicos, se reportaron las siguientes experiencias adversas como relacionadas con la vacuna por el investigador en individuos después de una dosis única de ProQuad[®] (excluyendo eventos únicos con una frecuencia de $\leq 0,02\%$). Varias experiencias adversas se solicitaron en los estudios clínicos y se designaron con el (†).

[Muy común ($\geq 1/10$); Común ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Poco común ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)]

Infecciones e Infestaciones

Común: Infección respiratoria superior

Poco común: gastroenteritis, infección de oído, otitis, nasofaringitis, otitis media, faringitis, roséola, infección viral, brote viral

Raro: bronquiolitis, candidiasis, laringitis infecciosa, amigdalitis, varicela†, gastroenteritis viral

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Raro: linfadenopatía

Trastornos del sistema inmune

Raro: alergia/hipersensibilidad

Trastornos del metabolismo y nutrición

Poco común: anorexia, disminución del apetito

Trastornos psiquiátricos

Común: irritabilidad

Poco común: llanto, insomnio, trastorno del sueño

Raro: agitación, querer estar alzado, cambios emocionales

Trastornos del sistema nervioso

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

**Poco común: convulsión febril, somnolencia
Raro: ataxia, dolor de cabeza, letargo**

Trastornos oculares

Raro: conjuntivitis, lagrimeo, molestia visual

Trastorno del oído y laberinto

Raro: dolor de oído

Trastornos vasculares

Raro: enrojecimiento

Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastinales

Poco común: tos, congestión nasal, congestión respiratoria, rinorrea

Raro: sibilancia

Trastornos gastrointestinales

Común: diarrea, vómito

Raro: flatulencia, náuseas, erupción dental

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Común: sarpullido tipo sarampión[†], sarpullido, sarpullido tipo varicela[†]

**Poco Común: dermatitis (incluyendo por contacto, atópica, y pañalitis),
eczema, eritema, miliaria rubra/sarpullido por calor, sarpullido -tipo
rubéola[†], urticaria, exantema viral**

Raro: acné, erupción por medicamento, exantema

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

**Muy común: fiebre $\geq 38,9^{\circ}\text{C}$ ($\geq 102^{\circ}\text{F}$) equivalente a oral o anormal)[†],
eritema[†] o dolor/sensibilidad/molestia[†] en el sitio de inyección**

**Común: equimosis o inflamación[†] en el sitio de inyección, sarpullido en el
sitio de inyección[†]**

**Poco Común: astenia/fatiga, induración o calor en el sitio de inyección,
hemorragia en el sitio de inyección, masa/hinchazón en el sitio de
inyección, malestar**

**Raro: enfermedad tipo gripe/influenza, decoloración en el sitio de
inyección, reacción en el sitio de inyección, dolor,
dolor/sensibilidad/molestia**

Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento

Raro: contusión, picadura/ardor no venenosos

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Otras Experiencias Adversas

Adicionalmente, las experiencias adversas con el uso pos-comercialización de ProQuad y/o en estudios clínicos y/o uso pos-comercialización de M-M-R II, las vacunas de los componentes, y VARIVAX sin tener en cuenta la causalidad o frecuencia se resumen a continuación.

Infecciones e Infestaciones sarampión atípico, celulitis, epididimitis, herpes zoster, infección, influenza, sarampión, parotiditis, infección respiratoria, infección de piel, varicela (cepa de la vacuna)

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático anemia aplásica, linfadenitis, linfadenopatía regional, trombocitopenia

Trastornos del sistema inmune reacción anafilactoide, anafilaxia y fenómenos relacionados tal como edema angioneurótico, edema facial, y edema periférico, anafilaxia en individuos con o sin historia de alergia

Trastornos psiquiátricos apatía, nerviosismo

Trastornos del sistema nervioso convulsiones afebriles, meningitis aséptica, parálisis de Bell, accidente cerebrovascular, mareo, anomalía del sueño, encefalitis, encefalopatía, síndrome de Guillain-Barré, hipersomnia, encefalitis por cuerpos de inclusión del sarampión, parálisis ocular, parestesia, polineuritis, polineuropatía, panencefalitis esclerosante, síncope, mielitis transversa, temblores

Trastornos oculares edema del párpado, irritación, neuritis óptica, retinitis, neuritis retrobulbar

Trastorno del oído y laberinto sordera nerviosa

Trastornos vasculares extravasación

Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastinales espasmo bronquial, bronquitis, epistaxis, neumonitis, neumonía, congestión pulmonar, rinitis, sinusitis, estornudos, dolor de garganta

Trastornos gastrointestinales dolor abdominal, hematoquezia, úlceras de la boca

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo eritema multiforme, púrpura Hensch-Schönlein, herpes simple, impétigo, paniculitis, prurito, púrpura, induración de la piel, síndrome de Stevens-Johnson, quemadura de sol

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos artritis y/o artralgia (usualmente transitorio y rara vez crónico), dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cadera, piernas, o cuello, inflamación

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración molestias del sitio de inyección (ardor y/o escozor de corta duración, eczema, edema/hinchazón, sarpullido tipo urticaria, hematoma, induración, hinchazón, vesículas, reacción maculo-papulosa), inflamación, anomalía de labio, papilitis, rugosidad/sequedad, rigidez, trauma, sarpullido tipo varicela, hemorragia en el sitio de inyección, sensación de calor y calor al tacto

Muerte por varias causas, y en algunos casos desconocidas, rara vez se han reportado después de la vacunación con las vacunas contra sarampión, parotiditis, y rubéola; sin embargo, no se ha establecido una relación causal en individuos sanos. No se reportaron muertes o secuelas permanentes en un estudio de vigilancia pos-comercialización publicado en Finlandia que involucró a 1,5 millones de niños y adultos que fueron vacunados con M-M-R II de 1982 a 1993.

Encefalitis y encefalopatía se han reportado en una frecuencia aproximada de una por cada 3 millones de dosis de la combinación de la vacuna de sarampión, parotiditis, y rubéola contenida en M-M-R II. La vigilancia pos-comercialización de más de 518 millones de dosis que se han distribuido a nivel mundial (1978 a 2007) indica que los eventos adversos serios tales como encefalitis y encefalopatía continúan siendo reportados rara vez. En ningún caso se ha demostrado de forma concluyente que las reacciones fueran en realidad causadas por la vacuna; sin embargo, los datos sugieren la posibilidad que algunos de los casos pudieron ser causados por las vacunas de sarampión. El riesgo de esos trastornos neurológicos después de la administración de la vacuna viva de sarampión continúa siendo mucho menos que para la encefalitis y encefalopatía con sarampión de tipo salvaje (1 por 2000 casos reportados).

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Artralgia y/o artritis (usualmente transitorios y rara vez crónicos), y polineuritis son características de infección con la rubéola tipo salvaje y varían en frecuencia y severidad con la edad y el género, siendo mayor en mujeres adultas y menos en niños prepúberes. Después de la vacunación en niños, las reacciones en articulaciones son generalmente menos comunes (0 a 3%) y de duración breve. En mujeres, las tasas de incidencia de artritis y artralgia son generalmente más altas que las observadas en niños (12 a 20%), y las reacciones tienden a ser más marcadas y de duración más larga. Los síntomas pueden persistir durante unos meses o en raras ocasiones durante años. En niñas adolescentes, las reacciones parecen ser intermedias entre las observadas en niños y mujeres adultas. Incluso en mujeres mayores (35 a 45 años), estas reacciones son generalmente bien toleradas y rara vez interfieren con las actividades normales.

La artritis crónica se ha asociado con la infección de rubéola de tipo salvaje y se ha relacionado con virus persistente y/o antígeno viral aislado de tejidos corporales. Los receptores de la vacuna muy rara vez han desarrollado síntomas de articulación crónica.

Se han presentado reportes de panencefalitis esclerosante subaguda (SSPE) en niños que no tenían historia de infección con sarampión de tipo salvaje pero recibieron la vacuna de sarampión. Algunos de estos casos pueden haber resultado de un sarampión no reconocido en el primer año de vida o posiblemente de la vacunación contra el sarampión. Basado en la distribución estimada de la vacuna de sarampión (EE.UU.), la asociación de casos SSPE a la vacunación contra el sarampión es aproximadamente un caso por millón de vacunas distribuidas. Esto es mucho menos que la asociación con la infección con sarampión de tipo salvaje, 6 a 22 casos de SSPE por millón de casos de sarampión. Los resultados de un estudio de caso-control retrospectivo realizado por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de los EE.UU. sugieren que el efecto general de la vacuna contra el sarampión ha sido proteger contra SSPE con su riesgo inherente más alto de SSPE.

Casos de meningitis aséptica se han reportado después de la vacunación contra el sarampión, parotiditis, y rubéola. Aunque se ha demostrado una relación causal entre las otras cepas de la vacuna de parotiditis y meningitis aséptica, no existe evidencia que vincule la vacuna de parotiditis Jeryl Lynn™ a la meningitis aséptica.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Estudio de Vigilancia de Seguridad Observacional Pos-Comercialización
Se evaluó la seguridad en un estudio observacional que incluyó a 69.237 niños vacunados con ProQuad[®] de 12 meses a 12 años de edad. Un grupo de comparación histórica incluyó a 69.237 sujetos similares en edad, género, y fecha de vacunación (día y mes) a quienes se les administró M-M-R II y Varivax de forma concomitante. El objetivo primario fue evaluar la incidencia de las convulsiones febriles que ocurrieron con diversos intervalos de tiempo después de la vacunación en niños de 12 a 60 meses de edad que nunca habían sido vacunados contra sarampión, parotiditis, rubéola, o varicela, ni tenían historia de infecciones de tipo salvaje (N=31.298 vacunados con ProQuad[®], incluyendo 31.043 que tenían 12 a 23 meses de edad). La incidencia de convulsiones febriles también se evaluó en un grupo control histórico de niños que habían recibido su primera vacunación con M-M-R II y Varivax de forma concomitante (N=31.298, incluyendo 31.019 que tenían de 12 a 23 meses de edad). El objetivo secundario fue evaluar la seguridad general de ProQuad[®] en el período de 30 días después de la vacunación en niños de 12 meses a 12 años de edad.

En estudios clínicos previos al Registro Sanitario, se observó un aumento en la fiebre 5 a 12 días después de la vacunación con ProQuad[®] (dosis 1) comparado con M-M-R II y VARIVAX (dosis 1) administrados concomitantemente. En el estudio de vigilancia observacional pos-comercialización, los resultados del análisis de seguridad primario revelaron un aumento aproximado del doble en el riesgo de convulsiones febriles en el mismo período de tiempo de 5 a 12 días después de la vacunación con ProQuad (dosis 1). La incidencia de las convulsiones febriles 5 a 12 días después de ProQuad[®] (dosis 1) (0,70 por 1000 niños) fue más alta que en niños que recibieron M-M-R II y VARIVAX concomitantemente (0,32 por 1000 niños) [riesgo relativo (RR) 2,20, intervalo de confianza (CI) 95%: 1,04, 4,65]. La incidencia de las convulsiones febriles 0 a 30 días después de ProQuad[®] (dosis 1) (1,41 por 1000 niños) fue similar a la observada en niños que recibieron M-M-R II y VARIVAX concomitantemente [RR 1,10, CI 95%: 0,72, 1,69]. Ver Tabla 1. Los análisis de seguridad generales revelaron que los riesgos de fiebre (RR=1,89; 95% CI: 1,67, 2,15) y sarpullido (RR=1,68; 95% CI: 1,07, 2,64) fueron significativamente más altos después de ProQuad[®] (dosis 1) comparado con aquellos que recibieron las primeras dosis concomitantes de M-M-R II y VARIVAX, respectivamente. Todos los eventos médicos que

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

resultaron en hospitalización o visitas al servicio de urgencias se compararon entre el grupo al cual se le administró ProQuad® y el grupo de comparación histórico, y no se identificaron otras preocupaciones de seguridad en este estudio.

Tabla 1

Convulsiones Febriles Confirmadas Días 5 a 12 y 0 a 30 Después de la Vacunación con ProQuad (dosis 1) Comparado con la Vacunación Concomitante con M-M-R II y VARIVAX (dosis 1) en Niños de 12 a 60 Meses de Edad

Período de tiempo	Cohorte ProQuad (N=31.298)		Cohorte MMR+V (N=31.298)		Riesgo relativo (95% CI)
	n	Incidencia por 1.000	n	Incidencia por 1.000	
5 a 12 días	22	0,70	10	0,32	2,20, (1,04, 4,65).
0 a 30 días	44	1,41	40	1,28	1,10, (0,72, 1,69).

En este estudio observacional pos-comercialización, no se observó ningún caso de convulsión febril durante el período de 5 a 12 días pos-vacunación entre los 26.455 niños que recibieron ProQuad® como una segunda dosis de M-M-R II y/o VARIVAX (25.212 como segunda dosis de M-M-R II y VARIVAX, 1.056 como una segunda dosis de M-M-R II, y 187 como una segunda dosis de VARIVAX). Además, los datos de seguridad generales detallados de 25.212 niños que recibieron ProQuad® como una segunda dosis de M-M-R II y VARIVAX, la mayoría de ellos (95%) entre los 4 y 6 años de edad, y un análisis de estos datos por un comité de monitoreo de datos externo e independiente no identificaron ninguna preocupación de seguridad específica.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

Norma farmacológica: 18.1.1.0.N30

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión 06-2013 y la Información para prescribir versión 06-2013, para el producto de la referencia.

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

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

3.1.3.14. **NOVOSEVEN® RT 5 mg.**

Expediente : 20021986
Radicado : 2013109115 / 2013110582
Fecha : 2013/09/25
Interesado : Novo Nordisk A/S,

Composición: Cada frasco vial contiene factor VIIA recombinante de coagulación (RFVIIA) eptacog alfa activado 5 mg.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de episodios de hemorragia y para la prevención de la hemorragia en pacientes sometidos a cirugía o a procedimientos invasivos dentro de los siguientes grupos: VIII o IX >5bu. En pacientes con hemofilia congénita en los que se prevé una alta respuesta anamnésica a la administración de factor VIII o factor IX. En pacientes con hemofilia adquirida. En pacientes con deficiencia congénita en factor VII. En pacientes con trombastenia de glanzmann con anticuerpos y refractarios anterior o actualmente a las transfusiones de plaquetas. Profilaxis en pacientes con hemofilia con inhibidores.

Contraindicaciones: No debe usarse en caso de alergia conocida a los constituyentes del producto incluyendo proteínas del ratón hámster o bovinas. Adminístrese con precaución en pacientes ancianos y con signos de enfermedad cardiovascular.

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 inserto basado en STF Q12013, versión 8-9022-90-033-1 y Solicitud de concepto sobre cambio en las especificaciones del principio activo, cambio en los controles en proceso del proceso de fabricación del principio activo.

Se ha identificado una nueva impureza relacionada con la sustancia activa rFVIIa. La nueva impureza es rFVIIa Citrulina, que se forma durante el cultivo y no se reduce en el proceso posterior de purificación. Como consecuencia de este descubrimiento y para garantizar la seguridad del principio activo se propone introducir un análisis dentro del proceso de fabricación del rFVIIa, en

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

la etapa de filtración, llenado y refrigeración (rFVIIa step 4 intermediate testing), e incluir una especificación para rFVIIa Citrulina en la especificación del principio activo rFVIIa (de = 7,4%), allegado por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia.

Adicionalmente, el interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre el inserto basado STF Q1 de 2013, versión: 8-9049-00-004-1 v-1 para presentación comercial vial más jeringa prellenada y adición de fabricante para el solvente del producto, adición de Vetter Pharma GmbH, con domicilio en Schutzenstr 87 und 99-101, 88212 ravenburg, Alemania como fabricante adicional para el solvente histidina en la jeringa prellenada para esto enviamos la siguiente información:

Nueva especificación del solvente histidina en la jeringa prellenada.

Cambio de empaque primario (sistema envase/Cierre) para el solvente histidina.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el cambio en las especificaciones del principio activo, así como los cambios en los controles en proceso del proceso de fabricación del principio activo y el inserto basado en STF Q12013, versión 8-9022-90-033-1, para el producto de la referencia.

Asimismo, la Sala recomienda aprobar la nueva presentación comercial: Caja por un vial con polvo liofilizado para solución inyectable, una jeringa prellenada de 5mL de solvente y un adaptador estéril para la reconstitución y lo siguiente, para ésta presentación:

- Adición del fabricante para el solvente del producto, adición de Vetter Pharma GmbH, con domicilio en Schutzenstr 87 und 99-101, 88212 ravenburg, Alemania como fabricante adicional para el solvente histidina en la jeringa prellenada
- Inserto basado STF Q1 de 2013, versión: 8-9049-00-004-1 v-1 para presentación comercial vial más jeringa prellenada

3.1.3.15. NOVOSEVEN® RT 1 mg.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Expediente : 20021985
Radicado : 2013109112
Fecha : 2013/09/25
Interesado : Novo Nordisk A/S

Composición: Cada frasco vial contiene factor VIIA recombinante de coagulación (RFVIIA) eptacog alfa activado 1mg.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de episodios de hemorragia y para la prevención de la hemorragia en pacientes sometidos a cirugía o a procedimientos invasivos dentro de los siguientes grupos: VIII o IX >5bu. En pacientes con hemofilia congénita en los que se prevé una alta respuesta anamnésica a la administración de factor VIII o factor IX. En pacientes con hemofilia adquirida. En pacientes con deficiencia congénita en factor V II. En pacientes con trombostenia de glanzmann con anticuerpos y refractarios anterior o actualmente a las transfusiones de plaquetas. Profilaxis en pacientes con hemofilia con inhibidores.

Contraindicaciones: No debe usarse en caso de alergia conocida a los constituyentes del producto incluyendo proteínas del ratón hámster o bovinas. Adminístrese con precaución en pacientes ancianos y con signos de enfermedad cardiovascular.

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 inserto basado en STF Q1 2013, versión 8-9022-90-033-1, para la presentación vial, adicionalmente conceptuar sobre cambio en las especificaciones del principio activo, cambio en los controles en proceso del proceso de fabricación del principio activo.

Se ha identificado una nueva impureza relacionada con la sustancia activa rFVIIa. La nueva impureza es rFVIIa Citrulina, que se forma durante el cultivo y no se reduce en el proceso posterior de purificación. Como consecuencia de este descubrimiento y para garantizar la seguridad del principio activo se propone introducir un análisis dentro del proceso de fabricación del rFVIIa, en la etapa de filtración, llenado y refrigeración (rFVIIa step 4 intermediate testing), e incluir una especificación para rFVIIa Citrulina en la especificación del

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

principio activo rFVIIa (de = 7,4%), allegado por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia.

Adicionalmente el interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre el inserto basado STF Q1 de 2013, versión: 8-9049-00-004-1 v-1 para presentación comercial vial más jeringa prellenada y adición de fabricante para el solvente del producto, adición de Vetter Pharma GmbH, con domicilio en Schutzenstr 87 und 99-101, 88212 Ravensburg, Alemania como fabricante adicional para el solvente histidina en la jeringa prellenada, para esto enviamos la siguiente información:

Nueva especificación del solvente histidina en la jeringa prellenada.

Cambio de empaque primario (sistema envase/Cierre) para el solvente histidina.

Cambios menores al proceso de fabricación y la adición de la presentación comercial: caja por un vial con polvo liofilizado para solución inyectable, una jeringa prellenada de 1mL de solvente y un adaptador estéril para la reconstitución, allegados por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el cambio en las especificaciones del principio activo, así como los cambios en los controles en proceso del proceso de fabricación del principio activo y el inserto basado en STF Q12013, versión 8-9022-90-033-1, para el producto de la referencia.

Asimismo, la Sala recomienda aprobar la nueva presentación comercial: Caja por un vial con polvo liofilizado para solución inyectable, una jeringa prellenada de 1mL de solvente y un adaptador estéril para la reconstitución y lo siguiente, para ésta presentación:

- **Adición del fabricante para el solvente del producto, adición de Vetter Pharma GmbH, con domicilio en Schutzenstr 87 und 99-101, 88212 ravenburg, Alemania como fabricante adicional para el solvente histidina en la jeringa prellenada**

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- **Inserto basado STF Q1 de 2013, versión: 8-9049-00-004-1 v-1 para presentación comercial vial más jeringa prellenada**

3.1.3.16. NOVOSEVEN® RT 2 mg.

Expediente : 20015482
Radicado : 2013109119
Fecha : 2013/09/25
Interesado : Novo Nordisk A/S,

Composición: Cada vial contiene factor VIIA recombinante de coagulación (RFVIIA) 2 mg.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de episodios de hemorragia y para la prevención de la hemorragia en pacientes sometidos a cirugía o a procedimientos invasivos dentro de los siguientes grupos: VIII o IX >5bu. En pacientes con hemofilia congénita en los que se prevé una alta respuesta anamnésica a la administración de factor VIII o factor IX. En pacientes con hemofilia adquirida. En pacientes con deficiencia congénita en factor VII. En pacientes con trombastenia de glanzmann con anticuerpos y refractarios anterior o actualmente a las transfusiones de plaquetas. Profilaxis en pacientes con hemofilia con inhibidores.

Contraindicaciones: No debe usarse en caso de alergia conocida a los constituyentes del producto incluyendo proteínas del ratón hámster o bovinas. Adminístrese con precaución en pacientes ancianos y con signos de enfermedad cardiovascular.

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 inserto basado en STF Q1 2013 y versión 8-9022-90-033-1 y solicitud de concepto sobre cambio en las especificaciones del principio activo, cambio en los controles en proceso del proceso de fabricación del principio activo:

Se ha identificado una nueva impureza relacionada con la sustancia activa rFVIIa. La nueva impureza es rFVIIa Citrulina, que se forma durante el cultivo y

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

no se reduce en el proceso posterior de purificación. Como consecuencia de este descubrimiento y para garantizar la seguridad del principio activo se propone introducir un análisis dentro del proceso de fabricación del rFVIIa, en la etapa de filtración, llenado y refrigeración (rFVIIa step 4 intermediate testing), e incluir una especificación para rFVIIa Citrulina en la especificación del principio activo rFVIIa (de = 7,4%) , allegado por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el cambio en las especificaciones del principio activo, así como los cambios en los controles en proceso del proceso de fabricación del principio activo, para el producto de la referencia.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto basado en STF Q1 2013, versión 8-9022-90-033-1, para el producto de la referencia.

3.1.3.17. HEPATECT® CP 2000 U.I X 40mL (INMUNOGLOBULINA HUMANA HIPERINMUNE CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B)

Expediente : 19966284
Radicado : 2013110828
Fecha : 2013/09/30
Interesado : Biotest A.G

Composición: Cada mL contiene proteína 50 mg de la cual inmunoglobulina humana es al menos 95% contenido de anticuerpos anti HBS 50 U.I.

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Profilaxis contra la hepatitis b en adultos y niños mayores a dos años.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a alguno de los componentes. Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas homólogas especialmente en los casos excepcionales de deficiencia de IGA, cuando el paciente tiene anticuerpos contra la inmunoglobulina a (IGA). El tratamiento con este medicamento en la profilaxis

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

contra la hepatitis b no está indicado si la persona en riesgo ha sido vacunada con el esquema completo contra la hepatitis B y su respuesta inmune ha sido adecuada.

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 inserto versión marzo de 2013, allegado por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto versión marzo de 2013 y el cambio del acondicionador Sefarcol Productos y Servicios S.A. para el producto de la referencia.

3.1.3.18. INTRAGAM® P 6% 12 g/200 mL.

Expediente : 20004926
Radicado : 2013113032
Fecha : 2013/10/03
Interesado : CSL Limited

Composición: Cada frasco por 200 mL contiene inmunoglobulina humana G 12 g.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Terapia de sustitución de IgG en:

Inmunodeficiencia primaria. Mieloma y leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes; síndrome de inmunodeficiencia congénita o adquirida con infecciones recurrentes.

Terapia inmunomoduladora en:

Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), en adultos o niños en alto riesgo de hemorragia o antes de la cirugía para corregir la cuenta plaquetaria; alostrasplante de médula ósea; mal de kawasaki; síndrome de Guillain-Barré (SGB).

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Contraindicaciones: Pacientes que hayan tenido una reacción anafiláctica verdadera a una preparación con inmunoglobulina humana.

El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos 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 inserto versión 19 de noviembre de 2012, actualización de los controles en proceso remoción de prueba serológica anticuerpos de Hepatitis C (anti-HCV) para los pool de plasma, en concordancia con la farmacopea Europea vigente.

Reubicación del control de sorbitol en el paso 11 de la fabricación, debido a un error tipográfico ya que el mismo es efectuado en el paso 12.

Inclusión de control de endotoxinas (<0.5 UE/mL) en el paso 14 del proceso de manufactura.

Otros cambios editoriales. Y actualización de la especificación y técnica de análisis de producto terminado: Modificación de la especificación y técnica de análisis de hemaglutinina ANT A, B y D, debido a actualización del método en Farmacopea 2.6.26 "Prueba para anticuerpos Anti-D en inmunoglobulinas intravenosas" El método propuesto es un método directo, más sensible y exacto.

Como consecuencia, la especificación debe ser actualizada de Ttre not greater tan 1:1 a "Pass/Fail".

Actualización del método de Electroforesis en membrana de acetato de celulosa (CAME) por mejora del densitómetro usado. El método es utilizado para determinar la composición de proteína A, se aclara que los límites para dicho parámetro permanecen sin modificación.

Inclusión de la prueba de Concentración de Inmunoglobulina A, en cumplimiento de la monografía de farmacopea europea, el límite propuesto es < 0.025 mg/mL, allegado por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto versión 19 de noviembre 2012, actualización de los controles en proceso, actualización de las especificación y técnica de análisis del producto terminado y el cambio

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

menor en el material de envase, por cuanto lo anterior no modifica las características del producto de la referencia.

3.1.3.19. INTRAGAM® P 6% 3 g/ mL

Expediente : 20004924
Radicado : 2013113039
Fecha : 2013/11/30
Interesado : CSL Limited

Composición: Cada vial por 50 mL contiene inmunoglobulina normal (humana) 3 g.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Terapia de sustitución de IGG en:

- Inmunodeficiencia primaria
- Mieloma y leucemia linfocítica crónica con hipogamaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes;
- Síndrome de inmunodeficiencia congénita o adquirida con infecciones recurrentes.
- Terapia inmunomoduladora en:
 - Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), en adultos o niños en alto riesgo de hemorragia o antes de la cirugía para corregir la cuenta plaquetaria;
 - Alotrasplante de médula ósea;
 - Mal de Kawasaki
 - Síndrome de Guillain-Barré (SGB).

Contraindicaciones: Pacientes que hayan tenido una reacción anafiláctica verdadera a una preparación con inmunoglobulina humana.

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 inserto versión 19 de noviembre 2012, actualización de los controles en proceso, actualización de las especificación y técnica de análisis del producto terminado, cambio menor en el material de envase, allegado por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto versión 19 de noviembre 2012, actualización de los controles en proceso, actualización de las especificación y técnica de análisis del producto terminado y el cambio menor en el material de envase, por cuanto lo anterior no modifica las características del producto de la referencia.

3.1.3.20. TISSEEL LYO

Expediente : 20002154
Radicado : 2013119577
Fecha : 2013/10/21
Interesado : Laboratorios Baxter S.A.

Composición: Cada frasco vial contiene:

VIAL1 (polvo estéril liofilizado): fibrinogeno 91,00 mg
VIAL 2 (solución estéril): aprotinina de pulmón de bovino 3000,00 KIU/mL
VIAL 3 (polvo estéril liofilizado) trombina humana 500,00 IU/mL
VIAL 4 (solución estéril) cloruro de calcio dihidratado 40,00 µmol

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: El kit de Tisseel Lyo es un tratamiento de soporte cuando las técnicas estándar de cirugía son insuficientes. Se utiliza para lograr la hemostasis, sellar o pegar tejido y ayudar a la cicatrización de heridas. Es indicado para ser utilizado en casos de anastomosis gastrointestinal, neurocirugías cuando el contacto con cerebro-fluido espinal o duramadre pueden ocurrir.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a las proteínas bovinas. Se debe evitar su inyección en la mucosa nasal, pues se han observado reacciones alérgicas anafilácticas severas y se pueden presentar casos de tromboembolias.

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 inserto versión 20820120411 fecha 2012/04/11y cambio en el proceso de fabricación del

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

excipiente aprotinina, la cual actualmente es de origen bovino y la propuesta es de origen sintético, allegado por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto versión 20820120411 fecha 2012/04/11 y cambio en el proceso de fabricación del excipiente aprotinina (actualmente es de origen bovino y será de origen sintético) por cuanto lo anterior no modifica las características del producto de la referencia.

3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1. IBUPROFENO + TIOLCHICOSIDO

Expediente : 20068222
Radicado : 2013119514
Fecha : 21/10/2013
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S
Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición:
Cada tableta contiene 600 mg ibuprofeno + 4 mg tiocolchicosido

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Analgésico / Relajante muscular

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad a los principios activos del medicamento (tiocolchicosido y/o ibuprofeno) y/o cualquiera de los componentes de la fórmula.

Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la colchicina u otras sustancias químicamente relacionadas.

Pacientes con hipersensibilidad a los salicilatos y/o a otros antiinflamatorios no esteroides (AINE).

Pacientes con miastenia gravis, parálisis flácida o hipotonía muscular.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Pacientes con diagnóstico o antecedentes de enfermedad convulsiva, pacientes con lesión cerebral, alteraciones de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica o en aquellos con factores de riesgo o predisposición a desarrollar síndrome convulsivo.

Pacientes con disfunción hepática severa. Por otra parte, se debe considerar la relación riesgo-beneficio y administrar con precaución o evitar su uso en pacientes con alteración de la función renal y en aquellos con alteración leve o moderada de la función hepática.

Está contraindicado su uso durante el embarazo y la lactancia y en menores de 18 años.

Otras contraindicaciones: Pacientes con síntomas o con diagnóstico de úlcera péptica o intestinal, porfiria, sangrado gastrointestinal, antecedentes de enfermedad acidopéptica y en pacientes con diagnóstico de asma, broncoespasmo, urticaria, angioedema, pólipos nasales y/o rinitis aguda secundarios a la toma de ácido acetilsalicílico u otros AINE. Se debe administrar con precaución o evitar su empleo en pacientes con depleción del volumen intravascular, alteraciones de la coagulación, pacientes con alteraciones hematológicas, hipertensión o en aquellos con alteración de la función cardíaca

Precauciones y advertencias: Puede producir reacciones de fotosensibilidad por lo tanto no es recomendable la exposición solar mientras se ingiere el medicamento. Reducir la dosis en caso de diarrea. Se recomienda iniciar el tratamiento y continuar el mismo con las dosis terapéuticas más bajas y por el menor tiempo requerido.

Puede incrementar la toxicidad del cloramfenicol. El uso concomitante con el ácido acetyl salicílico (ASA) u otros AINE incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos mayores de 18 años. Tomar 1 tableta cada 12 horas.

Vía de administración: Oral

Interacciones: El ibuprofeno puede incrementar los niveles/efectos de: Aliskiren, Aminoglucósidos, Anticoagulantes, Antiplaquetarios, Derivados bifosfonatos, Colagenasa, Ciclosporina, Dabigatran etexilate, Deferasirox, Desmopresina, Digoxina, Antiinflamatorios no esteroideos.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

El ibuprofeno puede disminuir los niveles/efectos de: Inhibidores ACE, Aliskiren, Bloqueadores de receptor de Angiotensina II, Beta bloqueadores, Salicilatos, diuréticos tiazídicos.

La interacción del tiocolchicósido con otros medicamentos o alimentos no se conoce.

Efectos Adversos: Los efectos adversos más característicos del ibuprofeno son:

- Gastrointestinales: Dolor epigástrico, Pirosis, náusea.
- Dermatológico: Rash cutáneo
- Nervioso Central: Mareo
- Los efectos adversos más característicos de tiocolchicósido son:
 - Gastrointestinales: Ocasionalmente, gastralgia y diarrea (responde a la reducción de la dosis).
 - Dermatológicas/alérgicas: alteraciones cutáneas y reacciones fotoalérgicas

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.
- Aprobación de nueva asociación.
- Inclusión de normas farmacológicas.

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 tableta contiene 600 mg ibuprofeno + 4 mg tiocolchicosido

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Analgésico / Relajante muscular.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad a los principios activos del medicamento (tiocolchicósido y/o ibuprofeno) y/o cualquiera de los componentes de la fórmula.

Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la colchicina u otras sustancias químicamente relacionadas.

Pacientes con hipersensibilidad a los salicilatos y/o a otros antiinflamatorios no esteroides (AINE).

Pacientes con miastenia gravis, parálisis flácida o hipotonía muscular.

Pacientes con diagnóstico o antecedentes de enfermedad convulsiva, pacientes con lesión cerebral, alteraciones de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica o en aquellos con factores de riesgo o predisposición a desarrollar síndrome convulsivo.

Pacientes con disfunción hepática severa. Por otra parte, se debe considerar la relación riesgo-beneficio y administrar con precaución o evitar su uso en pacientes con alteración de la función renal y en aquellos con alteración leve o moderada de la función hepática.

Está contraindicado su uso durante el embarazo y la lactancia y en menores de 18 años.

Otras contraindicaciones: Pacientes con síntomas o con diagnóstico de úlcera péptica o intestinal, porfiria, sangrado gastrointestinal, antecedentes de enfermedad acidopéptica y en pacientes con diagnóstico de asma, broncoespasmo, urticaria, angioedema, pólipos nasales y/o rinitis aguda secundarios a la toma de ácido acetilsalicílico u otros AINE. Se debe administrar con precaución o evitar su empleo en pacientes con depleción del volumen intravascular, alteraciones de la coagulación, pacientes con alteraciones hematológicas, hipertensión o en aquellos con alteración de la función cardíaca

Precauciones y advertencias: Puede producir reacciones de fotosensibilidad por lo tanto no es recomendable la exposición solar mientras se ingiere el medicamento. Reducir la dosis en caso de diarrea. Se recomienda iniciar el tratamiento y continuar el mismo con las dosis terapéuticas más bajas y por el menor tiempo requerido.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Puede incrementar la toxicidad del cloramfenicol. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) u otros AINE incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos mayores de 18 años. Tomar 1 tableta cada 12 horas.

Vía de administración: Oral

Interacciones: El ibuprofeno puede incrementar los niveles/efectos de: Aliskiren, Aminoglucósidos, Anticoagulantes, Antiplaquetarios, Derivados bifosfonatos, Colagenasa, Ciclosporina, Dabigatran etexilate, Deferasirox, Desmopresina, Digoxina, Antiinflamatorios no esteroideos.

El ibuprofeno puede disminuir los niveles/efectos de: Inhibidores ACE, Aliskiren, Bloqueadores de receptor de Angiotensina II, Beta bloqueadores, Salicilatos, diuréticos tiazidicos.

La interacción del tiocolchicósido con otros medicamentos o alimentos no se conoce.

Efectos Adversos: Los efectos adversos más característicos del ibuprofeno son:

- **Gastrointestinales:** Dolor epigástrico, Pirosis, náusea.
- **Dermatológico:** Rash cutáneo
- **Nervioso Central:** Mareo
- **Los efectos adversos más característicos de tiocolchicósido son:**
 - **Gastrointestinales:** Ocasionalmente, gastralgia y diarrea (responde a la reducción de la dosis).
 - **Dermatológicas/alérgicas:** alteraciones cutáneas y reacciones fotoalérgicas

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 15.1.0.0.N20

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.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

3.1.4.2. TIOLCOLCAM® TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20068234
Radicado : 2013119568
Fecha : 21/10/2013
Interesado : Galeno Química S.A.
Fabricante : Laboratorios La Santé S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 8 mg de tiocolchicósido + 7,5 mg de meloxicam

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas.

Indicaciones: Tiocolcam® Tabletas recubiertas está indicado en el tratamiento de espasmos dolorosos musculoesqueléticos

Contraindicaciones: Tiocolcam® se encuentra contraindicado en las siguientes situaciones:

- Pacientes con hipersensibilidad a los principios activos del medicamento (tiocolchicósido y/o meloxicam) y/o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la colchicina u otras sustancias químicamente relacionadas. Pacientes con hipersensibilidad a los salicilatos y/o a otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- Pacientes con miastenia gravis, parálisis flácida o hipotonía muscular.
- Pacientes con diagnóstico o antecedente de enfermedad convulsiva, pacientes con lesión cerebral, alteración de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica o en aquellos con factores de riesgo o predisposición a desarrollar síndrome convulsivo.
- Disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva severa y enfermedad coronaria. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass). Enfermedad cerebrovascular
- Pacientes con disfunción hepática severa.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Otras contraindicaciones:

- Pacientes con síntomas o con diagnóstico de úlcera péptica o intestinal, porfiria, sangrado gastrointestinal, antecedentes de enfermedad acidopéptica
- Pacientes con diagnóstico de asma, broncoespasmo, urticaria, angioedema, pólipos nasales y/o rinitis aguda secundarios a la toma de ácido acetilsalicílico u otros AINE.
- Se debe administrar con precaución o evitar su empleo en pacientes con depleción del volumen intravascular, alteraciones de la coagulación, pacientes con alteraciones hematológicas, hipertensión o en aquellos con alteración de la función cardiaca.
- Debido a que no se disponen de estudios adecuados, también se contraindica su uso durante el embarazo, la lactancia y en menores de 18 años.

Por otra parte, se debe considerar la relación riesgo-beneficio y administrar con precaución o evitar su uso en pacientes con alteración de la función renal y en aquellos con alteración leve o moderada de la función hepática.

Se recomienda iniciar el tratamiento y continuar el mismo con las dosis terapéuticas más bajas y por el menor tiempo requerido. El uso concomitante con el Ácido Acetil Salicílico (ASA) u otros AINE incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Así como en sujetos que han desarrollado asma, pólipos nasales, angioedema o urticaria luego de la administración de algún AINE.

Precauciones y advertencias: Es un producto de exclusiva prescripción médica, por lo cual su venta y utilización requiere fórmula médica. Se deben tener presentes las siguientes precauciones relacionadas con cada uno de los principios activos que contiene Ticolcam®

Tiocolchicosido: Se debe tener precaución o evitar el uso de tiocolchicosido en pacientes con alteración de la función renal y/o hepática. El tiocolchicosido puede producir reacciones de fotosensibilidad, por lo tanto no es recomendable la exposición solar mientras se ingiere el medicamento. Se recomienda reducir la dosis en caso de diarrea.

Meloxicam: debe prescribirse con precaución en pacientes con antecedente de

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

enfermedad ulcero-péptica o en tratamiento con anticoagulantes orales, así como en aquellos con enfermedad cardiovascular (CV) o factores de riesgo para la misma. Puesto que todos los AINEs (tanto no selectivos como selectivos para COX-2) tienen un riesgo CV similar, con el propósito de minimizar dicho riesgo se recomienda administrar la mínima dosis efectiva de meloxicam y por el menor tiempo posible. Aunque no es preciso ajustar la dosis en los ancianos, ni en los pacientes con insuficiencia hepática o renal, leve a moderada, se aconseja su uso con precaución en estas circunstancias.

Al igual que con todos los AINEs, se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras o perforaciones que pueden ser mortales, en cualquier momento durante el tratamiento con o sin síntomas de advertencia o antecedentes previos de acontecimientos gastrointestinales graves. El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINES, en pacientes con antecedentes de úlcera y en los ancianos. Se debe advertir a los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, y en especial a los pacientes de edad avanzada, que comuniquen inmediatamente al médico cualquier síntoma abdominal infrecuente (especialmente el sangrado gastrointestinal) durante el tratamiento y en particular en los estadios iniciales. El uso concomitante con el Ácido Acetil Salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Se debe recomendar una precaución especial a aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los corticoides orales, anticoagulantes orales tales como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), u otros antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico. Si se produjera una hemorragia GI o una úlcera en pacientes en tratamiento con meloxicam, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

Los AINES deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) pues podrán exacerbar dicha patología. El alcohol puede aumentar el riesgo de hemorragia y úlceras gastrointestinales cuando se usa concomitantemente con AINES tales como Meloxicam.

Se recomienda precaución en pacientes con alergia a sulfonamidas y productos relacionados. Insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina <30 ml/min). Pacientes con insuficiencia hepática moderada. Hiperlipidemia y

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

diabetes.

Riesgos cardiovasculares y cerebrovasculares: Se debe tener una precaución especial en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardiaca congestiva moderada, ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINES. Fumadores. Enfermedad arterial periférica. Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINES (especialmente a dosis altas y en tratamientos de larga duración), puede asociarse a un moderado aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (p.ej.: infarto de miocardio o ictus). No existen datos suficientes para poder confirmar o excluir dicho riesgo en el caso de meloxicam. Riesgo de reacciones cutáneas: Se han notificado reacciones cutáneas graves, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) con el uso de meloxicam. Los pacientes deben ser informados de los signos y síntomas y se les debe hacer un seguimiento de las reacciones de la piel. El riesgo más elevado de ocurrencia de SJS o NET es durante la primera semana de tratamiento. Si se presentan los síntomas y signos de dermatitis exfoliativa, SJS o NET (por ejemplo, erupción cutánea progresiva a menudo con ampollas o lesiones de la mucosa), se debe suspender el tratamiento con meloxicam.

Insuficiencia renal funcional: Los AINES, al inhibir el efecto vasodilatador de las prostaglandinas renales, pueden inducir insuficiencia renal funcional por una disminución de la filtración glomerular. Este efecto adverso es dosis-dependiente. Al principio del tratamiento, o tras un aumento de la dosis, se recomienda controlar la diuresis y la función renal en pacientes con los siguientes factores de riesgo: Pacientes ancianos, en tratamientos concomitantes con inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II, sartanes, diuréticos, Hipovolemia (de cualquier causa), Insuficiencia cardiaca congestiva, Insuficiencia renal, Síndrome nefrótico, Nefropatía lúpica, Disfunción hepática grave (albúmina sérica <25 g/l o índice de Child-Pugh ≥10). En casos raros, los AINES pueden ser responsables de nefritis intersticial, glomerulonefritis, necrosis medular renal o síndrome nefrótico.

Retención de sodio y agua: Retención de sodio y agua con posibilidad de edema, hipertensión o empeoramiento de la hipertensión, empeoramiento de la insuficiencia cardiaca. En caso de hipertensión o insuficiencia cardiaca, es necesaria una monitorización clínica tan pronto como se inicie el tratamiento. Puede producirse un descenso del efecto antihipertensivo

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Los AINES pueden inducir la retención de sodio, potasio y agua, así como interferir con los efectos natriuréticos de los diuréticos y, consecuentemente, pueden agravar el estado de los pacientes con insuficiencia cardíaca o hipertensión. Hiperpotasemia, se recomienda monitorización regular de niveles de potasio. 64

Se recomienda iniciar el tratamiento y continuar el mismo con las dosis terapéuticas más bajas y por el menor tiempo requerido. El uso concomitante con el Acido Acetil Salicílico (ASA) u otros AINE incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis recomendada de Ticolcam® Tabletas, es de 1 tableta cada 12 horas vía oral. Se recomienda utilizar Ticolcam® con la menor dosis terapéutica necesaria y por el menor tiempo requerido.

Vía de Administración: Oral

Interacciones: Se deben tener presentes las interacciones ya conocidas para cada uno de los fármacos que componen Ticolcam®.

Ticolchicosido: Se ha establecido que dadas las propiedades de unión a las proteínas plasmáticas y a las células del compartimiento sanguíneo por parte del ticolchicosido, se estima una baja probabilidad de presentar desplazamiento de sus sitios de unión por causa de interacciones con otros fármacos. A la fecha no se han publicado interacciones farmacológicas clínicamente significativas con otros fármacos cuando se utiliza a las dosis y tiempo de tratamiento recomendados.

Meloxicam: Al igual que ocurre con otros AINE, se pueden incrementar el riesgo de sangrado cuando se utiliza concomitantemente con antiagregantes, anticoagulantes, trombolíticos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Se pueden incrementar las concentraciones plasmáticas del litio y metotrexate. Se puede incrementar el riesgo de nefrotoxicidad si se administra junto con inhibidores de la ECA, ciclosporina o diuréticos. Puede existir un mayor riesgo de hiperpotasemia al administrar conjuntamente con los inhibidores de la ECA y/o con diuréticos ahorradores de potasio. Se pueden reducir los efectos antihipertensivos de algunos fármacos cuando se usan en forma concomitante AINEs y medicamentos como los inhibidores de la ECA, antagonistas de angiotensina II, betabloqueadores, vasodilatadores y

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

diuréticos. El riesgo de hemorragias digestivas y úlceras asociadas a los AINE y sus complicaciones se pueden incrementar cuando se emplean concomitantemente con Acido Acetil Salicílico (ASA) u otros AINE, corticosteroides, antiagregantes (clopidogrel, ticlopidina, cilostazol) y posiblemente con alcohol y pentoxifilina. La colestiramina acelera la eliminación del meloxicam interrumpiendo su circulación enterohepática por lo que el aclaramiento de meloxicam aumenta y la vida media desciende a 13 horas aproximadamente en un 50%.

Efectos Adversos: Tiocolcam® es una combinación segura para el tratamiento del espasmo muscular y alivio del dolor asociado. Se han realizado varios estudios en donde se ha utilizado la terapia combinada de Tiocolchicosido con analgésicos o antiinflamatorios; no se han reportado eventos adversos serios ni eventos adversos diferentes a los ya conocidos cuando se utiliza cada uno de los fármacos por separado.

A continuación se explican los eventos adversos reportados para cada uno de los principios activos:

- Tiocolchicosido: los eventos adversos más frecuentemente reportados son: cefalea, dispepsia, epigastralgia, pirosis, alteración en la consistencia de las heces y/o diarrea. Otros eventos reportados son: reacciones de fotosensibilidad, reacciones alérgicas (eritema, rash, dermatitis, prurito, urticaria, angioedema, broncoespasmo y excepcionalmente shock anafiláctico), fotofobia, dolor abdominal, náuseas, vómito, alteraciones de la presión arterial (hipotensión), menorragia, parestesias, sequedad de boca, incremento de la salivación, estreñimiento, fasciculaciones, incontinencia urinaria, rubor facial y visión borrosa. También se ha reportado somnolencia, cansancio, insomnio y mareos pero con una incidencia similar a la reportada en el grupo placebo y significativamente menor en comparación con otros relajantes musculares. por lo que puede emplearse en situaciones laborales o de otro tipo que requieren de concentración y atención.
- Meloxicam: Si bien meloxicam es bien tolerado por la mayoría de pacientes y brinda una mayor seguridad gastrointestinal que los AINEs no selectivos, puede ocasionar dispepsia, náuseas, vómito, dolor abdominal, flatulencia, diarrea, ulceración y hemorragia gastrointestinales, así como elevación discreta y transitoria de las pruebas funcionales hepáticas, reacciones

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

cutáneas de hipersensibilidad (exantema, urticaria, prurito), mareo cefalea, vértigo, somnolencia, tinnitus, asma aguda, palpitaciones y elevación de la creatinina o el nitrógeno ureico. En raras oportunidades se han descrito otros efectos adversos que incluyen leucopenia, reacciones cutáneas severas (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica), reacciones anafilactoides, eventos tromبóticos CV (infarto del miocardio, ictus), edema periférico, hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca congestiva

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.
- Aprobación de nueva concentración.
- Aprobación de nueva asociación.
- Inclusión en normas farmacológicas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos comparativos entre la asociación propuesta frente a los principios activos por separado, que permitan evaluar las ventajas, la seguridad y eficacia de la misma.

3.1.4.3. ENOREVA®

Expediente : 20068228
Radicado : 2013119556
Fecha : 21/10/2013
Interesado : Procaps S.A
Fabricante : Procaps S.A

Composición:

Cada cápsula blanda de gelatina contiene acetaminofen 325 mg, doxilamina succinato 6.25 mg, dextrometorfano bromhidrato 15 mg.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Forma farmacéutica: Cápsula blanda de gelatina

Indicaciones:

- Analgésico, antipirético.
- Coadyuvante en infecciones de vías respiratorias para el tratamiento del resfriado común o influenza y para el alivio de la fiebre, la tos y congestión nasal.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al acetaminofén, la doxalamina o el dextrometorfano o cualquier componente de la formulación

Precauciones: Antes de tomar este producto, el paciente debe informar a su médico si es alérgico a cualquiera de sus ingredientes o si padece de cualquier otra alergia. Este producto puede contener ingredientes inactivos que pueden causar reacciones alérgicas u otros problemas.

Este medicamento puede causar mareos, somnolencia o visión borrosa. No conducir ni utilizar maquinaria, ni haga ninguna actividad que requiera la vigilancia o una visión clara hasta que esté seguro de que puede realizar estas actividades de manera segura. Evite las bebidas alcohólicas.

El paciente debe informar al médico en caso de padecer problemas respiratorios (como asma, enfisema), diabetes, glaucoma, problemas cardíacos, presión arterial alta, problemas renales, enfermedad hepática, convulsiones, dolor estomacal problemas / intestinales (por ejemplo, obstrucción, estreñimiento, úlceras), hipertiroidismo (tiroides hiperactiva), problemas para orinar (por ejemplo, dificultad para orinar debido a próstata agrandada, retención de orina).

Se recomienda precaución si padece diabetes, dependencia alcohólica, enfermedad hepática, fenilcetonuria (PKU) o cualquier otra afección que requiera que limite / evite estas sustancias en su dieta.

Durante el embarazo, este medicamento debe usarse sólo cuando sea claramente necesario.

Esta medicina puede pasar a la leche materna y pueden tener efectos indeseables en un lactante.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Dosificación y Grupo Etario: Adultos y niños mayores de 12 años: 1 a 2 cápsulas cada 4 a 6 horas, sin excederse de 12 tabletas en 24 horas

Vía de administración: Oral

Interacciones:

El acetaminofén puede interactuar con medicamentos tales como warfarina, isoniazida (INH), carbamazepina, fenobarbital y fenitoína, medicamentos contra el dolor, la fiebre, la tos y los resfriados y las fenotiazinas. Ya que algunas tabletas de acetaminofén podrían estar endulzadas con aspartame, una sustancia que produce fenilalanina, es importante que si este es el caso estas tabletas no se den a personas que sufran de la enfermedad llamada fenilcetonuria.

Efectos Adversos: Puede ocurrir somnolencia, mareos, visión borrosa, dolor de estómago, náuseas, nerviosismo, o sequedad en la boca / nariz / garganta puede ocurrir. Si cualquiera de estos efectos persiste o empeoran, informe a su médico.

Aunque en la mayor proporción de pacientes este medicamento no tiene efectos secundarios graves, informe a su médico de inmediatamente si cualquiera de estos efectos secundarios poco comunes pero graves aparecen: cambios mentales / anímicos (como confusión, alucinaciones), temblores, dificultad para orinar; ritmo cardíaco acelerado / lento / irregular, convulsiones. Reacción alérgica severa (erupción cutánea, picazón / inflamación (especialmente en cara / lengua / garganta), mareos intensos, dificultad para respirar

Condición de venta: Venta Libre

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.
- Aprobación de nueva asociación.
- Aprobación de nueva concentración.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta que la indicación propuesta para la asociación de la referencia es

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

resfriado común, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustarse a las Normas Farmacológicas Colombianas en sus numerales 16.6.0.0.N10, 16.1.0.0.N80 y 16.1.0.0.N90.

**3.1.4.4. CLORURO DE POTASIO 20 mEq EN CLORURO DE SODIO 0.9% SOLUCIÓN INYECTABLE USP
CLORURO DE POTASIO 40 mEq EN CLORURO DE SODIO 0.9% SOLUCIÓN INYECTABLE USP**

Expediente : 20068236
Radicado : 2013119573
Fecha : 21/10/2013
Interesado : Laboratorios Baxter S.A
Fabricante : Laboratorios Baxter S.A

Composición:

Solución de 20 mEq de Cloruro de Potasio en Cloruro de Sodio al 0.9%, USP en 100 mL, 250 mL, 500 mL y 1000 mL.

Solución de 40 mEq de Cloruro de Potasio en Cloruro de Sodio al 0.9%, USP en 100 mL, 250 mL, 500 mL y 1000 mL.

Forma farmacéutica: Solución inyectable intravenosa

Indicaciones: El cloruro de potasio en sodio cloruro 0,9% es una solución estéril, apirógena, para la reposición hidroelectrolítica y es de administración intravenosa. Están indicadas en el tratamiento de los déficits de potasio o hipopotasemia en pacientes en los que las medidas dietéticas o la medicación por vía oral son inadecuadas. No contiene agentes antimicrobianos. El sodio, el catión más importante del fluido extracelular, funciona principalmente en el control de la distribución del agua, balance de flúidos y presión osmótica de flúidos corporales. El sodio está también asociado con el cloruro y el bicarbonato en la regulación del equilibrio ácido-base del fluido corporal. El potasio, el principal catión del fluido intracelular, participa en la utilización de carbohidratos y síntesis de proteínas y es fundamental en la regulación de la conducción nerviosa y la contracción muscular, principalmente en el corazón. El cloruro, el principal anión extracelular, está ligado al metabolismo del sodio, los cambios en el equilibrio ácido-base del cuerpo se reflejan en los cambios de la concentración del cloruro

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Contraindicaciones: No administrar en pacientes con hiperpotasemia, hipercloremia e hipercalemia. No aplicar esta solución si presenta turbidez o si la bolsa está colapsada.

Precauciones: El cloruro de potasio en sodio cloruro 0.9% debe ser administrado con precaución en pacientes con falla cardíaca congestiva, insuficiencia renal severa y en estados clínicos cuando hay presencia de edema con retención de sodio, hiperpotasemia, deshidratación aguda, daño de tejido extenso como ocurre en quemaduras graves. La inyección directa de concentrados de cloruro de potasio sin una dilución apropiada podría causar muerte instantánea. La administración se realizará lentamente (habitualmente 10 mmol/h, sin exceder los 20 mmol/h. El flujo de orina debe estar garantizado y es por ello que debe monitorizarse. Se debe tener cuidado en los pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada, pacientes bajo tratamiento con digitálicos y en pacientes con bloqueo cardíaco completo.

Los niveles séricos de electrolitos y el equilibrio ácido-base del paciente debe monitorizarse y la dosis debe ajustarse según las necesidades del paciente. Durante el tratamiento deben realizarse medidas de la concentración de potasio en plasma a intervalos regulares para evitar la aparición de hipercalemia, especialmente en pacientes con insuficiencia renal y otras situaciones a menudo. La terapia de sustitución inicial de potasio no debe implicar la perfusión de glucosa ya que la glucosa podría causar un descenso adicional en las concentraciones plasmáticas de potasio.

La administración intravenosa de cloruro de potasio en sodio cloruro 0.9%, puede provocar sobrecarga líquida y/o de solutos que se diluyen en las concentraciones de electrolitos séricos, sobrehidratación, estados de congestión o edema pulmonar. En pacientes con función renal disminuida, la administración de cloruro de potasio en sodio cloruro 0,9% puede resultar en retención de sodio o potasio. El cloruro de potasio en sodio cloruro 0,9% no debe ser administrado en pacientes con hipercloremia.

Para minimizar el riesgo de posibles incompatibilidades de la mezcla de estas soluciones con otros medicamentos que puedan ser recetados, la infusión final debe ser inspeccionada por turbidez o precipitación inmediatamente después de la mezcla, antes de la administración, y periódicamente durante la administración. No aplicar esta solución si presenta turbidez o si la bolsa está colapsada. Estas soluciones están destinadas a la administración por vía

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

intravenosa utilizando material estéril. Se recomienda que el equipo de administración intravenosa se sustituya por lo menos una vez cada 24 horas.

Advertencias: Es necesaria la evaluación periódica clínica de pruebas de laboratorio para monitorear los cambios en el balance del fluido, concentraciones de electrolitos y balance ácido base durante toda la terapia.
Embarazo / efectos teratogénicos: Categoría C. estudios en reproducción animal no se han realizado con inyección de cloruro de potasio 40 mEq en cloruro de sodio 0.9% x 100 mL. Tampoco se sabe si el producto puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad de reproducción. El cloruro de potasio 40 mEq en cloruro de sodio 0.9% x 100 mL debe administrarse a mujeres embarazadas solo si es estrictamente necesario.

Reacciones adversas: Una ingestión excesiva de potasio podría provocar hipercalemia que podría causar alteraciones neuromusculares y cardíacas, especialmente arritmias, e incluso paro cardíaco.

Otras reacciones adversas:

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

- Acidosis
- Hipercloremia

Trastornos vasculares

- Trombosis venosa

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

- Nausea
- Dolor en el lugar de inyección,
- Necrosis en caso de extravasación,
- Flebitis en caso de concentraciones demasiado altas.

Dosificación y grupo etario: Los requerimientos individuales del paciente (concentraciones séricas de electrolitos, edad, peso y condiciones clínicas) determinan la concentración de la dosis.

Vía de administración: Intravenosa

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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

- Evaluación farmacológica.
- Aprobación de nueva asociación.
- Inclusión en normas farmacológicas.

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 indicación:

Composición:

Cloruro de Potasio	Presentación comercial	Cloruro de potasio/100 mL	Cloruro de sodio/100mL
20 mEq	100 mL	1500 mg	900 mg
20 mEq	250 mL	600 mg	900 mg
20 mEq	500 mL	300 mg	900 mg
20 mEq	1000 mL	150 mg	900 mg
40 mEq	100 mL	3000 mg	900 mg
40 mEq	250 mL	1200 mg	900 mg
40 mEq	500 mL	600 mg	900 mg
40 mEq	1000 mL	300 mg	900 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable intravenosa

Indicación: Están indicadas en el tratamiento de los déficits de potasio o hipopotasemia en pacientes en los que las medidas dietéticas o la medicación por vía oral son inadecuadas.

Contraindicaciones: No administrar en pacientes con hiperpotasemia, hipercloremia e hipercalemia. No aplicar esta solución si presenta turbidez o si la bolsa está colapsada.

Precauciones: El cloruro de potasio en sodio cloruro 0.9% debe ser administrado con precaución en pacientes con falla cardiaca congestiva, insuficiencia renal severa y en estados clínicos cuando hay presencia de

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

edema con retención de sodio, hiperpotasemia, deshidratación aguda, daño de tejido extenso como ocurre en quemaduras graves. La inyección directa de concentrados de cloruro de potasio sin una dilución apropiada podría causar muerte instantánea. La administración se realizará lentamente (habitualmente 10 mmol/h, sin exceder los 20 mmol/h. El flujo de orina debe estar garantizado y es por ello que debe monitorizarse. Se debe tener cuidado en los pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada, pacientes bajo tratamiento con digitálicos y en pacientes con bloqueo cardíaco completo.

Los niveles séricos de electrolitos y el equilibrio ácido-base del paciente debe monitorizarse y la dosis debe ajustarse según las necesidades del paciente. Durante el tratamiento deben realizarse medidas de la concentración de potasio en plasma a intervalos regulares para evitar la aparición de hipercalemia, especialmente en pacientes con insuficiencia renal y otras situaciones a menudo. La terapia de sustitución inicial de potasio no debe implicar la perfusión de glucosa ya que la glucosa podría causar un descenso adicional en las concentraciones plasmáticas de potasio.

La administración intravenosa de cloruro de potasio en sodio cloruro 0.9%, puede provocar sobrecarga líquida y/o de solutos que se diluyen en las concentraciones de electrolitos séricos, sobrehidratación, estados de congestión o edema pulmonar. En pacientes con función renal disminuida, la administración de cloruro de potasio en sodio cloruro 0,9% puede resultar en retención de sodio o potasio. El cloruro de potasio en sodio cloruro 0,9% no debe ser administrado en pacientes con hipercloremia.

Para minimizar el riesgo de posibles incompatibilidades de la mezcla de estas soluciones con otros medicamentos que puedan ser recetados, la infusión final debe ser inspeccionada por turbidez o precipitación inmediatamente después de la mezcla, antes de la administración, y periódicamente durante la administración. No aplicar esta solución si presenta turbidez o si la bolsa está colapsada. Estas soluciones están destinadas a la administración por vía intravenosa utilizando material estéril. Se recomienda que el equipo de administración intravenosa se sustituya por lo menos una vez cada 24 horas.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Advertencias: Es necesaria la evaluación periódica clínica de pruebas de laboratorio para monitorear los cambios en el balance del fluido, concentraciones de electrolitos y balance ácido base durante toda la terapia. **Embarazo / efectos teratogénicos:** Categoría C. estudios en reproducción animal no se han realizado con inyección de cloruro de potasio 40 mEq en cloruro de sodio 0.9% x 100 mL. Tampoco se sabe si el producto puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad de reproducción. El cloruro de potasio 40 mEq en cloruro de sodio 0.9% x 100 mL debe administrarse a mujeres embarazadas solo si es estrictamente necesario.

Reacciones adversas: Una ingestión excesiva de potasio podría provocar hipercalemia que podría causar alteraciones neuromusculares y cardíacas, especialmente arritmias, e incluso paro cardíaco.

Otras reacciones adversas:

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

- Acidosis
- Hipercloremia

Trastornos vasculares

- Trombosis venosa

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

- Nausea
- Dolor en el lugar de inyección,
- Necrosis en caso de extravasación,
- Flebitis en caso de concentraciones demasiado altas.

Dosificación y grupo etario: Los requerimientos individuales del paciente (concentraciones séricas de electrolitos, edad, peso y condiciones clínicas) determinan la concentración de la dosis.

Vía de administración: Intravenosa

Norma farmacológica: 10.3.0.0.N60

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

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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

**3.1.4.5. BENCIDAMINA CLORHIDRATO 0,3%- CLORURO DE CETILPIRIDINO 0.2% SOLUCIÓN ORAL
BENCIDAMINA CLORHIDRATO 0,15%- CLORURO DE CETILPIRIDINO 0.05% SOLUCIÓN ORAL
BENCIDAMINA CLORHIDRATO 3 mg- CLORURO DE CETILPIRIDINO 2 mg TABLETAS MASTICABLES**

Expediente : 20060340
Radicado : 13089343
Fecha : 22/10/2013
Interesado : Laboratorios la Santé S.A.
Fabricante : Laboratorios la Santé S.A.

Composición:

Cada 100 mL contiene bencidamina clorhidrato 0.3 g y cloruro de cetilpiridino 0.2 g.

Cada 100 mL contiene bencidamina clorhidrato 0.15 g y cloruro de cetilpiridino 0.05 g.

Cada tableta contiene bencidamina clorhidrato 3 mg y cloruro de cetilpiridino 2 mg.

Forma farmacéutica: Solución Oral y Tabletas masticables.

Indicaciones: Antiinflamatorio, analgésico y antiséptico bucofaríngeo.

Contraindicaciones y Advertencias:

Cetilpiridino 0,2% y 0,05%. Bencidamina clorhidrato: está contraindicada en casos de hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.

Usualmente debe usarse sin diluir pero si se presenta ardor de la mucosa oral, la solución puede diluirse con agua. Evite el contacto con los ojos.

Cloruro de cetilpiridino: está contraindicado en casos de hipersensibilidad al principio activo o cualquiera de ingredientes de la fórmula. La seguridad de uso durante el embarazo y la lactancia no se ha establecido

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Cetilpiridino 3 mg. Bencidamina clorhidrato: está contraindicada en casos de hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.

Ocasionalmente puede presentarse ardor de la mucosa oral. Evite el contacto con los ojos.

Cloruro de cetilpiridino: está contraindicado en casos de hipersensibilidad al principio activo o cualquiera de ingredientes de la fórmula. La seguridad de uso durante el embarazo y la lactancia no se ha establecido

Precauciones: N.A.

Dosificación y Grupo Etario:

Cetilpiridino 0,2% y 0,05%.

- Adultos y niños mayores de 6 años 1 a 2 aplicaciones bucofaríngeas en spray 3 a 4 veces al día.
- Niños menores de 6 años 1 aplicación bucofaríngea en spray por cada 4 kg de peso corporal, hasta máximo 4 aplicaciones en spray 3 a 4 veces al día.

Cetilpiridino 3 mg.

- Adultos y niños mayores de 12 años: colocar en la boca para disolución 2 tabletas 3 a 4 veces al día.
- Niños de 6 a 12 años: colocar en la boca para disolución tabletas 3 a 4 veces al día.
- Dosis máxima adultos: 12 tabletas al día y dosis máxima niños: 8 tabletas al día.

Vía de Administración: Oral.

Interacciones: No se conocen interacciones de bencidamida clorhidrato con otros medicamentos u otras formas de interacción. No hay reportes de interacciones entre cloruro de cetilpiridino con otros medicamentos.

Efectos Adversos: Bencidamina clorhidrato: Sus efectos adversos son leves, después del uso de preparaciones para boca y garganta se han reportado entumecimiento o ardor de la mucosa oral. También se pueden presentar en raras ocasiones reacciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, fotosensibilidad y broncoespasmo.

Cloruro de cetilpiridino: puede casar náusea y vómito. Existen muy pocos reportes de casos de efectos secundarios asociados con el uso de cloruro de cetilpiridino publicados. La posibilidad de reacciones orales con el uso de enjuagues no ha mostrado evidencia de irritación. La seguridad y eficacia de

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

bencidamina clorhidrato y el cloruro de cetilpiridino son conocida, así como su perfil de seguridad.

Condición de Venta: Venta libre.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 36 de 2013, numeral 3.1.4.1., en el sentido de adjuntar referencia bibliográfica del uso combinado de bencidamina y cloruro de cetilpiridino, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica de las nuevas formas farmacéuticas “Solución Oral y Tabletas masticables” para los productos de la referencia.

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

Composición:

Cada 100 mL contiene bencidamina clorhidrato 0.3 g y cloruro de cetilpiridino 0.2 g.

Cada 100 mL contiene bencidamina clorhidrato 0.15 g y cloruro de cetilpiridino 0.05 g.

Cada tableta contiene bencidamina clorhidrato 3 mg y cloruro de cetilpiridino 2 mg.

Forma farmacéutica: Solución Oral y Tabletas masticables.

Indicaciones: Antiinflamatorio, analgésico y antiséptico bucofaríngeo.

Contraindicaciones y Advertencias:

Cetilpiridino 0,2% y 0,05%. Bencidamina clorhidrato: está contraindicada en casos de hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.

Usualmente debe usarse sin diluir pero si se presenta ardor de la mucosa oral, la solución puede diluirse con agua. Evite el contacto con los ojos.

Cloruro de cetilpiridino: está contraindicado en casos de hipersensibilidad al principio activo o cualquiera de ingredientes de la

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

formula. La seguridad de uso durante el embarazo y la lactancia no se ha establecido

Cetilpiridino 3 mg. Bencidamina clorhidrato: está contraindicada en casos de hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.

Ocasionalmente puede presentarse ardor de la mucosa oral. Evite el contacto con los ojos.

Cloruro de cetilpiridino: está contraindicado en casos de hipersensibilidad al principio activo o cualquiera de ingredientes de la formula. La seguridad de uso durante el embarazo y la lactancia no se ha establecido

Precauciones: N.A.

Dosificación y Grupo Etario:

Cetilpiridino 0,2% y 0,05%.

- **Adultos y niños mayores de 6 años** 1 a 2 aplicaciones bucofaríngeas en spray 3 a 4 veces al día.
- **Niños menores de 6 años** 1 aplicación bucofaríngea en spray por cada 4 kg de peso corporal, hasta máximo 4 aplicaciones en spray 3 a 4 veces al día.

Cetilpiridino 3 mg.

- **Adultos y niños mayores de 12 años:** colocar en la boca para disolución 2 tabletas 3 a 4 veces al día.
- **Niños de 6 a 12 años:** colocar en la boca para disolución tabletas 3 a 4 veces al día.
- **Dosis máxima adultos:** 12 tabletas al día y **dosis máxima niños:** 8 tabletas al día.

Vía de Administración: Oral.

Interacciones: No se conocen interacciones de bencidamida clorhidrato con otros medicamentos u otras formas de interacción. No hay reportes de interacciones entre cloruro de cetilpiridino con otros medicamentos.

Efectos Adversos: Bencidamina clorhidrato: Sus efectos adversos son leves, después del uso de preparaciones para boca y garganta se han reportado entumecimiento o ardor de la mucosa oral. También se pueden presentar en raras ocasiones reacciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, fotosensibilidad y broncoespasmo.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Cloruro de cetilpiridino: puede casar nausea y vómito. Existen muy pocos reportes de casos de efectos secundarios asociados con el uso de cloruro de cetilpitidino publicados. La posibilidad de reacciones orales con el uso de enjuagues no ha mostrado evidencia de irritación. La seguridad y eficacia de bencidamina clorhidrato y el cloruro de cetilpiridino son conocidos, así como su perfil de seguridad.

Condición de Venta: Venta libre.

Norma farmacológica: 13.2.2.0.N80

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

3.1.5 NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1. EVIACID®

Expediente : 20068229
Radicado : 2013119559
Fecha : 21/10/2013
Interesado : Procaps S.A.
Fabricante : Procaps S.A.

Composición:

Cada cápsula blanda de gelatina masticable contiene 200 mg de hidróxido de aluminio + 200 mg de hidróxido de magnesio + 20 mg de simeticona.

Forma farmacéutica: Cápsula blanda de gelatina masticable

Indicaciones: Antiácido gástrico. Antiflatulento

Contraindicaciones: No usar en: apendicitis, sangrado gastrointestinal o rectal, hemorroides, diarrea crónica, colitis ulcerativa, ileostomía, obstrucción intestinal, Alzheimer, constipación.

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Pacientes con falla renal: aumenta el riesgo de hipermagnesemia, hipofosfatemia. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.

Precauciones: En embarazo, lactancia o niños menores de 6 años, consulte a su médico.

No tomar más de 24 cápsulas al día.

No usar la dosis máxima por más de 14 días.

El uso prolongado puede provocar o agravar: osteomalacia o encefalopatía

Dosificación y Grupo Etario: Niños Mayores de 12 años y Adultos: 1 a 2 capsulas blandas masticables entre comidas y a la hora de acostarse o según indicación médica.

Vía de Administración: Oral

Interacciones: No usar con anticolinérgicos, quinolonas, digitálicos, antihistamínicos, ácido fólico, hierro, ketoconazol, fenotiazinas, fenitoínas, fosfatos, salicilatos, sucralfato, tetraciclinas, vitamina D, isoniazida, mecamilamina, metenamina.

Efectos Adversos: Por el uso prolongado, altas dosis o insuficiencia renal: neurotoxicidad, constipación severa y diarrea.

-El uso crónico de aluminio puede producir osteomalacia

Condición de Venta: Venta Libre

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.
- Inclusión de la nueva forma farmacéutica, en normas farmacológicas del producto Eviacid.

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 indicación:

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Cada cápsula blanda de gelatina masticable contiene 200 mg de hidróxido de aluminio + 200 mg de hidróxido de magnesio + 20 mg de simeticona.

Forma farmacéutica: Cápsula blanda de gelatina masticable.

Indicaciones: Antiácido y Antiflatulento.

Contraindicaciones: No usar en: apendicitis, sangrado gastrointestinal o rectal, hemorroides, diarrea crónica, colitis ulcerativa, ileostomía, obstrucción intestinal, Alzheimer, constipación.

-Pacientes con falla renal: aumenta el riesgo de hipermagnesemia, hipofosfatemia. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.

Precauciones: En embarazo, lactancia o niños menores de 6 años, consulte a su médico.

No tomar más de 24 cápsulas al día.

No usar la dosis máxima por más de 14 días.

El uso prolongado puede provocar o agravar: osteomalacia o encefalopatía

Dosificación y Grupo Etario: Niños Mayores de 12 años y Adultos: 1 a 2 cápsulas blandas masticables entre comidas y a la hora de acostarse o según indicación médica.

Vía de Administración: Oral

Interacciones: No usar con anticolinérgicos, quinolonas, digitálicos, antihistamínicos, ácido fólico, hierro, ketoconazol, fenotiazinas, fenitoínas, fosfatos, salicilatos, sucralfato, tetraciclinas, vitamina D, isoniazida, mecamilamina, metenamina.

Efectos Adversos: Por el uso prolongado, altas dosis o insuficiencia renal: neurotoxicidad, constipación severa y diarrea.

-El uso crónico de aluminio puede producir osteomalacia

Condición de Venta: Venta Libre

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Norma farmacológica: 8.1.0.0.N10

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

3.1.5.2. ALVESCO® (CICLESONIDA) 160 µg

Expediente : 19945723
Radicado : 2012111917/2013061580
Fecha : 2012/09/20
Interesado : Takeda GmbH

Composición: Cada puff (disparo) contiene ciclesonida 160 µg

Forma farmacéutica: Solución para inhalación

Indicaciones: Antiinflamatorio esteroideo tópico para vías respiratorias, indicado en la profilaxis y tratamiento auxiliar del asma persistente de tipo leve, moderado y severo en adultos y niños a partir de los 6 años de edad. Padecimientos inflamatorios crónicos de las vías aéreas tales como EPOC y bronquitis crónica

Contraindicaciones: No debe ser utilizado en pacientes con conocida hipersensibilidad a alguno de los componentes. Enfermedades micóticas, bacterianas y virales del tracto respiratorio.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la inclusión en las normas farmacológicas de la forma farmacéutica solución en aerosol, para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que el principio activo se encuentra disuelto en etanol, formando una solución y se utiliza como gas propulsor norfluorano. Lo anterior por cuanto en la resolución de registro quedó suspensión aerosol y en las etiquetas que allegan en el radicado 2013061580 de fecha 07/06/2013 como alcance al radicado 2012111917, se indica solución aerosol. También para la información farmacológica evaluación del inserto, indicaciones y contraindicaciones

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 02 de 2004, numeral 2.3.2, en el sentido de corregir la forma farmacéutica para el producto de la referencia siendo lo correcto Solución en Aerosol. Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la siguiente información para el producto de la referencia y el inserto radicado bajo el número de la referencia, quedando así:

Composición: Cada puff (disparo) contiene ciclesonida 160 µg

Forma farmacéutica: Solución para inhalación

Indicaciones: Antiinflamatorio esteroideo tópico para vías respiratorias, indicado en la profilaxis y tratamiento auxiliar del asma persistente de tipo leve, moderado y severo en adultos y niños a partir de los 6 años de edad. Padecimientos inflamatorios crónicos de las vías aéreas tales como EPOC y bronquitis crónica.

Contraindicaciones: No debe ser utilizado en pacientes con conocida hipersensibilidad a alguno de los componentes. Enfermedades micóticas, bacterianas y virales del tracto respiratorio.

Siendo las 16:30 horas del 02 de diciembre de 2013, se da por terminada la sesión extra ordinaria presencial y se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

OLGA CLEMENCIA BURITICÁ A.
Miembro SEMPB Comisión Revisora

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Miembro SEMPB Comisión Revisora Miembro SEMPB Comisión Revisora

MARIO FRANCISCO GUERRERO PABÓN
Miembro SEMPB Comisión Revisora

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL GUTIERREZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

LUCÍA DEL ROSARIO ARTEAGA DE GARCÍA
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL
Secretaria Ejecutiva SEMPB Comisión Revisora

Revisó: CARLOS AUGUSTO SÁNCHEZ ESTUPIÑAN
Director de Medicamentos y Productos Biológicos
Secretario Técnico SEMPB Comisión Revisora

Acta No. 51 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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

Página 208 de 208



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1