

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 17 SEGUNDA PARTE

SESIÓN EXTRAORDINARIA

11 DE AGOSTO DE 2017

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1. EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS
 - 3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO
 - 3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO
 - 3.1.5. NUEVAS FORMAS FARMACÉUTICAS
 - 3.1.9. NUEVA DOSIFICACIÓN
 - 3.2. ESTUDIOS BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA
 - 3.9. MEDICAMENTOS VITALES NO DISPONIBLES
 - 3.10. DERECHOS DE PETICIÓN
 - 3.12. ACLARACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Dr. Jorge Olarte Caro
Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Manuel José Martínez Orozco

Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
Dr. Jose Gilberto Orozco Díaz

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

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

3. TEMAS A TRATAR

3.1. EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS

3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO

3.1.1.1. TAGRISSO® 40 mg TAGRISSO® 80 mg

Expediente : 20118029
Radicado : 2016152839
Fecha : 30/04/2017
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S.

Composición:

- Cada tableta contiene 47.7mg de osimertinib mesilato equivalente a 40 mg osimertinib
- Cada tableta contiene 95.4 mg osimertinib mesilato equivalente a 80 mg osimertinib

Forma Farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Tagrisso® (osimertinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC) positivo para mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico EGFR T790M localmente avanzado o metastásico.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al producto.
- No se debe usar Hierba de San Juan cuando se está tomando Tagrisso®

Precauciones y advertencias:

- Si se confirma la presencia de enfermedad pulmonar intersticial discontinuar Tagrisso® permanentemente.
- Monitorear electrocardiogramas y electrolitos en pacientes con historia o predisposición a prolongación del QT o que están tomando medicamentos que prolongan el intervalo QT. Retire y luego reinicie a una dosis reducida o discontinúe permanentemente.
- Evaluar la fracción de eyección ventricular izquierda antes y durante el tratamiento
- Los pacientes que presenten signos y síntomas que sugieran queratitis deben ser remitidos con prontitud a un especialista oftalmólogo
- Usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y después de la última dosis: 6 semanas para mujeres y 4 meses para hombres.

Reacciones Adversas:

Efectos Indeseables

Resumen general del perfil de seguridad

Los datos de seguridad de Tagrisso® reflejan exposición de 411 pacientes con NSCLC positivo para mutación T790M, previamente tratados, quienes recibieron Tagrisso® a una dosis de 80 mg diarios. Aún no están disponibles datos comparativos de seguridad de estudios clínicos aleatorizados. La mayoría de reacciones adversas fueron de severidad Grado 1 o Grado 2. Las reacciones medicamentosas adversas (ADRs) reportadas con mayor frecuencia fueron diarrea (42%) y rash (erupción cutánea) (24%). Los eventos adversos Grado 3 y Grado 4 con Tagrisso® a través de ambos estudios fueron 26% y 1.2%, respectivamente. En pacientes tratados con Tagrisso® 80 mg una vez al día, se hicieron reducciones de la dosis a causa de ADRs en 3.4% de los pacientes. La discontinuación debido a eventos adversos o parámetros de laboratorio anormales fue de 5.6%.

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla 2 enumera las incidencias de reacciones adversas reportadas con frecuencia en pacientes que estaban recibiendo Tagrisso®.

Se han identificado las siguientes reacciones medicamentosas adversas (ADRs) en estudios clínicos con pacientes que estaban recibiendo Tagrisso® como tratamiento para el NSCLC. La evaluación de seguridad informada a continuación se basa en los 411 pacientes positivos para mutación EGFR, que recibieron TAGRISSO® a una dosis de 80 mg diarios. Los pacientes con una historia médica pasada de EPI, EPI inducida por medicamento, neumonitis por radiación que requirió tratamiento con esteroide, o cualquier evidencia de EPI clínicamente activa, fueron excluidos de estudios clínicos. Los pacientes con alteraciones clínicamente importantes en el ritmo y conducción, según lo cuantificado a través de electrocardiograma (ECG) en reposo (por ej., intervalo QTc

mayor de 470 ms), fueron excluidos de estos estudios. Las reacciones medicamentosas adversas se enumeran de acuerdo con la clase de órganos y sistemas (SOC) en el MedDRA. Dentro de cada clase de órganos y sistemas, las reacciones medicamentosas adversas se califican según la frecuencia, colocando en primer lugar las reacciones más frecuentes. Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones medicamentosas adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada ADR se basa en la convención CIOMS III y se define como se indica a continuación: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($> 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10,000$); desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Esta sección incluye solo datos derivados de estudios completados en los cuales se conoce la exposición del paciente. Los datos de la Tabla 2 son acumulativos de la extensión de los estudios AURA (Fase II) y AURA 2; solo se resumen eventos para pacientes que hubieran recibido al menos una dosis de TAGRISSO®.

Tabla 1. Reacciones adversas informadas en los estudios AURA^a

MedDRA SOC	Término en el MedDRA	Descriptor CIOMS/ frecuencia general (todos los grados CTCAE ^b)	Frecuencia de grado 3-4 según el CTCAE
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Enfermedad pulmonar intersticial ^c	Frecuentes (2.7%) ^d	0.7%
	Diarrea	Muy frecuente (42%)	1%
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis	Muy frecuente (12%)	0%
	Queratitis ^e	Infrecuente (0.5%)	0%
Trastorno ocular	Erupción cutánea (Rash) ^f	Muy frecuente (41%)	0.5%
	Piel seca ^g	Muy frecuente (31%)	0%
	Paroniquia ^h	Muy frecuente (25%)	0%
	Prurito ⁱ	Muy frecuente (14%)	0%
Investigaciones	Prolongación del intervalo QT ^j	Infrecuente (0.2%)	
Hallazgos basados en resultados de pruebas presentados como cambios de grado según el CTCAE	Disminución del recuento plaquetario ^k	Muy frecuente (54%)	1.2%
	Disminución de los leucocitos ^k	Muy frecuente (67%)	1.2%
	Disminución de los neutrófilos ^k	Muy frecuente (33%)	3.4%

Los datos son acumulativos de la extensión de los estudios AURA (Fase II) y AURA 2; solo se resumen eventos en pacientes que hubieran recibido al menos una dosis de Tagrisso[®].

- b Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer (NCI) para Eventos Adversos, versión 4.0.
- c Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: Enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis.
- d Se informaron 4 eventos grado 5 según el CTCAE (fatales).
- e Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados: queratitis, queratitis punteada, erosión corneal, defecto del epitelio corneal, defecto corneal.
- f Incluye casos informados dentro de los términos agrupados como EAs de rash: Rash, rash generalizado, rash eritematoso, rash macular, rash maculopapular, rash papuloso, rash pustuloso, eritema, foliculitis, acné, dermatitis y dermatitis acneiforme.
- g Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: Piel seca, fisuras cutáneas, xerosis, eczema.
- h Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: Trastornos ungueales, trastornos del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, sensibilidad del lecho ungueal, decoloración ungueal, trastorno ungueal, toxicidad ungueal distrofia ungueal, infección ungueal, estrías ungueales, onicoclasia, onicolisis, onicomadesis, paroniquia.
- i Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados: prurito, prurito generalizado, prurito palpebral.
- j Representa la incidencia de pacientes que tenían una prolongación del intervalo QTc > 500 ms
- k Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos informados.

Poblaciones especiales

Ancianos

Del número total de pacientes en los estudios clínicos de osimertinib (N = 411), el 46 % tenía 65 años de edad o más, de quienes el 13 % tenía 75 años de edad y más. Comparados con los sujetos más jóvenes (<65), más sujetos ≥65 años de edad tuvieron reacciones adversas que condujeron a modificaciones de la dosis del medicamento del estudio (interrupciones o reducciones) (23 % versus 17%). Los tipos de eventos adversos fueron similares independientemente de la edad. Los pacientes de edad más avanzada experimentaron más reacciones adversas Grado 3 o mayor comparados con los pacientes más jóvenes (32% versus 28%). No se observaron diferencias en la eficacia entre estos sujetos y los más jóvenes

Interacciones: Interacciones con otros productos medicinales y otras forma de interacción:

Interacciones farmacocinéticas

Los inductores potentes de CYP3A4 pueden reducir la exposición de Osimertinib. Osimertinib puede incrementar la exposición de sustratos BCRP.

Sustancias activas que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Osimertinib

Estudios in vitro han demostrado que el metabolismo de Fase I de Osimertinib se lleva a cabo predominantemente a través de CYP3A4 y CYP3A5. En un estudio clínico farmacocinético en pacientes, Tagrisso® coadministrado con 200 mg de itraconazol dos veces al día (un inhibidor potente CYP3A4) no tuvieron efecto clínicamente significativo sobre la exposición de Osimertinib (área bajo la curva (AUC) aumentada un 24% (IC 90% 15, 35) y $C_{m\acute{a}x}$ disminuida -20% (IC 90% -27, -13). Por lo tanto, los inhibidores de CYP3A4 no tienen probabilidad de afectar la exposición de Osimertinib.

Sustancias activas que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de osimertinib

En un estudio clínico farmacocinético en pacientes, el AUC en estado estable de osimertinib se redujo, -78% (IC 90% -81, -76), al coadministrarse con rifampicina (600 mg diarios por 21 días). Se recomienda evitar el uso concomitante de inductores potentes de CYP3A (por ej., fenitoína, rifampicina, carbamazepina, Hierba de San Juan) con Tagrisso®. Si no es posible, entonces aumente la dosis de TAGRISSO® a 160 mg durante el tratamiento con un inductor potente de CYP3A y reanude a una dosis de 80 mg, 3 semanas después de discontinuar el inductor potente de CYP3A. Con base en simulaciones de un modelo farmacocinético (PVPK) basado fisiológicamente, no se requieren ajustes de la dosis cuando se usa Tagrisso® con inductores moderados y/o débiles de CYP3A.

Efecto de sustancias activas reductoras del ácido gástrico sobre Osimertinib

En un estudio clínico farmacocinético, la coadministración de omeprazol no produjo cambios clínicamente relevantes en las exposiciones de osimertinib. Los agentes modificadores del pH gástrico se pueden usar concomitantemente con Tagrisso® sin ninguna restricción.

Sustancias activas cuyas concentraciones plasmáticas pueden ser alteradas por Tagrisso®

Con base en estudios in vitro, Osimertinib es un inhibidor competitivo del transportador BCRP.

En un estudio clínico PK, la coadministración de Tagrisso® con rosuvastatina (sustrato BCRP sensible) incrementó el AUC y $C_{m\acute{a}x}$ de rosuvastatina un 35% (IC 90% 15, 57) y un 72% (IC 90% 46, 103), respectivamente. Los pacientes que estaban tomando medicamentos concomitantes con distribución dependiente de BCRP y con índice terapéutico estrecho, se monitorearon estrechamente para detectar signos de cambios en la tolerabilidad como resultado de aumento en la exposición del medicamento concomitante mientras estaban recibiendo Tagrisso®.

En un estudio clínico PK, la coadministración de Tagrisso® con simvastatina (sustrato CYP3A4 sensible) redujo el AUC y $C_{m\acute{a}x}$ de simvastatina, -9% (IC 90% -23, 8) y -23% (IC 90% -37, -6), respectivamente. Estos cambios son pequeños y no tienen probabilidad de ser de significancia clínica. Son poco probables las interacciones clínicas PK con sustratos CYP3A4.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario:

Posología y método de administración:

El tratamiento con Tagrisso® debe ser iniciado por un médico experimentado en el uso de terapias contra el cáncer.

Al considerar la posibilidad de usar Tagrisso® como tratamiento para NSCLC (Cáncer de pulmón de células no pequeñas por sus siglas en inglés) localmente avanzado o metastásico, es necesario determinar el estatus de la mutación EGFR T790M en los especímenes tumorales. Dicho estatus se debe determinar utilizando un método de prueba comprobado.

Posología

La dosis recomendada de Tagrisso® es 80 mg de osimertinib una vez al día hasta que ocurra progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Dosis omitida

Si se omite una dosis de Tagrisso®, reponga la dosis a menos que la siguiente dosis esté programada dentro de las 12 horas siguientes.

Tagrisso® se puede tomar con o sin alimentos a la misma hora todos los días.

Ajustes de la dosis

Se puede requerir interrupción de la dosificación y/o reducción de la dosis según la seguridad y tolerabilidad individual. Si se requiere reducción de la dosis, entonces se debe reducir la dosis de Tagrisso® a 40 mg una vez al día. En la Tabla 1 se muestran las guías para reducir la dosis a causa de toxicidades por reacciones adversas.

Tabla 2. Modificaciones de la dosis recomendada de Tagrisso®

Órgano blanco	Reacción adversa ^a	Modificación de la dosis
Pulmonar	EPI/Neumonitis	Descontinuar TAGRISO® en forma permanente.
Cardíaco	Intervalo QTc mayor de 500 msec en al menos 2 ECGs separados.	Suspender TAGRISO® hasta que el intervalo QTc sea menor de 481 msec o la recuperación hasta el nivel basal si el QTc inicial es mayor o igual a 481 msec, y luego reiniciar a una dosis reducida (40 mg).
	Prolongación del intervalo QTc con signos/síntomas de arritmia grave.	Descontinuar TAGRISO® en forma permanente.
Otro	Reacción adversa grado 3 o mayor.	Suspender TAGRISO® hasta por 3 semanas.
	Si la reacción adversa Grado 3 o mayor mejora hasta Grado 0-2 después se suspender TAGRISO® hasta por 3 semanas.	TAGRISO® se puede reiniciar a la misma dosis (80 mg) o a una dosis más baja (40 mg).
	Reacción adversa Grado 3 o mayor que no mejora hasta Grado 0-2 después de suspender TAGRISO® hasta por 3 semanas.	Descontinuar TAGRISO® en forma permanente.

^a Nota: Intensidad de los eventos clínicos clasificados por los Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer (NCI) para Eventos Adversos (CTCAE) versión 4.0.

Poblaciones especiales de pacientes

No se requirió ajuste de la dosis debido a la edad, peso corporal, sexo, etnia y estatus de tabaquismo del paciente.

Población pediátrica y adolescentes:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tagrisso® en niños o adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Método de administración:

Este producto medicinal es para uso oral. La tableta se debe deglutir entera con agua. La tableta no se debe triturar, dividir ni masticar.

Si el paciente es incapaz de deglutir la tableta, se puede dispersar primero en 50 mL de agua no carbonatada. Se debe soltar la tableta en el agua, sin triturarla, revolver hasta

que se disperse y deglutirla inmediatamente. Se debe añadir un vaso de agua adicional para asegurarse de que no quede residuo, y luego deglutirse inmediatamente. No se deben añadir otros líquidos.

Si se requiere administrarlo a través de una sonda nasogástrica, se debe seguir el mismo proceso antes mencionado pero utilizando volúmenes de 15 mL para la dispersión inicial y de 15 mL para el enjuague de los residuos. Los 30 mL de líquido restante se deben administrar según las instrucciones del fabricante de la sonda nasogástrica con purgas de agua apropiadas. La dispersión y residuos se deben administrar dentro de los primeros 30 minutos de la adición de las tabletas al agua.

Ancianos (>65 años):

El análisis farmacocinético de la población (PK) indicó que la edad no tuvo un impacto sobre la exposición de osimertinib y, por lo tanto, osimertinib se puede usar en adultos sin tener en cuenta la edad.

Daño hepático:

No se han llevado a cabo estudios clínicos para evaluar específicamente el efecto del daño hepático sobre la farmacocinética de osimertinib. Con base en el análisis (PK) de la población, no se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con daño hepático leve (bilirrubina total \leq ULN y AST $>$ ULN o bilirrubina total entre 1.0 y 1.5x ULN y cualquier valor de AST). No se ha establecido la dosis apropiada de Tagrisso® en pacientes con daño hepático moderado o severo.

Daño renal:

No se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con daño renal leve y moderado. Se dispone de datos limitados en pacientes con daño renal severo. No se ha establecido la seguridad y eficacia de TAGRISSO® en pacientes con enfermedad renal terminal [Depuración de creatinina (CLcr) $<$ 15 mL/min, calculada con la ecuación de Cockcroft y Gault], o en diálisis. Se debe tener precaución al tratar pacientes con daño renal severo y enfermedad renal terminal.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017004312 de 30 de marzo de 2017 emitido con base en el concepto del Acta No. 03 de 2017 numeral 3.1.1.2., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Protección de datos de la Información no divulgada según decreto 2085 de 2002.

- Inserto para paciente: Fuente: Doc ID-003393122 Versión 1.0. Basado en: CPIL 27 Septiembre 2016.
- Información para prescribir clave 1-2017, fecha de preparación de la versión: Abril 2017
- Inserto profesional Fuente: Doc ID-003393114 Versión 2.0. Basado en: CDS 12 Abril 2017

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2017, numeral 3.1.1.2., 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 47.7mg de osimertinib mesilato equivalente a 40 mg osimertinib
- Cada tableta contiene 95.4 mg osimertinib mesilato equivalente a 80 mg osimertinib

Forma Farmacéutica: Tableta

Indicación: Tagrisso® (osimertinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC) positivo para mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico EGFR T790M localmente avanzado o metastásico que han progresado tras terapia anti EGFR TK1

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al producto.
- No se debe usar Hierba de San Juan cuando se está tomando Tagrisso®

Precauciones y advertencias:

- Si se confirma la presencia de enfermedad pulmonar intersticial discontinuar Tagrisso® permanentemente.
- Monitorear electrocardiogramas y electrolitos en pacientes con historia o predisposición a prolongación del QT o que están tomando medicamentos que prolongan el intervalo QT. Retire y luego reinicie a una dosis reducida o discontinúe permanentemente.
- Evaluar la fracción de eyección ventricular izquierda antes y durante el tratamiento

- Los pacientes que presenten signos y síntomas que sugieran queratitis deben ser remitidos con prontitud a un especialista oftalmólogo
- Usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y después de la última dosis: 6 semanas para mujeres y 4 meses para hombres.

Reacciones Adversas:

Efectos Indeseables

Resumen general del perfil de seguridad

Los datos de seguridad de Tagrisso® reflejan exposición de 411 pacientes con NSCLC positivo para mutación T790M, previamente tratados, quienes recibieron Tagrisso® a una dosis de 80 mg diarios. Aún no están disponibles datos comparativos de seguridad de estudios clínicos aleatorizados. La mayoría de reacciones adversas fueron de severidad Grado 1 o Grado 2. Las reacciones medicamentosas adversas (ADRs) reportadas con mayor frecuencia fueron diarrea (42%) y rash (erupción cutánea) (24%). Los eventos adversos Grado 3 y Grado 4 con Tagrisso® a través de ambos estudios fueron 26% y 1.2%, respectivamente. En pacientes tratados con Tagrisso® 80 mg una vez al día, se hicieron reducciones de la dosis a causa de ADRs en 3.4% de los pacientes. La discontinuación debido a eventos adversos o parámetros de laboratorio anormales fue de 5.6%.

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla 2 enumera las incidencias de reacciones adversas reportadas con frecuencia en pacientes que estaban recibiendo Tagrisso®.

Se han identificado las siguientes reacciones medicamentosas adversas (ADRs) en estudios clínicos con pacientes que estaban recibiendo Tagrisso® como tratamiento para el NSCLC. La evaluación de seguridad informada a continuación se basa en los 411 pacientes positivos para mutación EGFR, que recibieron TAGRISSO® a una dosis de 80 mg diarios. Los pacientes con una historia médica pasada de EPI, EPI inducida por medicamento, neumonitis por radiación que requirió tratamiento con esteroide, o cualquier evidencia de EPI clínicamente activa, fueron excluidos de estudios clínicos. Los pacientes con alteraciones clínicamente importantes en el ritmo y conducción, según lo cuantificado a través de electrocardiograma (ECG) en reposo (por ej., intervalo QTc mayor de 470 ms), fueron excluidos de estos estudios. Las reacciones medicamentosas adversas se enumeran de acuerdo con la clase de órganos y sistemas (SOC) en el MedDRA. Dentro de cada clase de órganos y sistemas, las reacciones medicamentosas adversas se califican según la frecuencia, colocando en primer lugar las reacciones más frecuentes. Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones medicamentosas adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada ADR se basa en la

convención CIOMS III y se define como se indica a continuación: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($> 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10,000$); desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Esta sección incluye solo datos derivados de estudios completados en los cuales se conoce la exposición del paciente. Los datos de la Tabla 2 son acumulativos de la extensión de los estudios AURA (Fase II) y AURA 2; solo se resumen eventos para pacientes que hubieran recibido al menos una dosis de TAGRISSO®.

Tabla 3. Reacciones adversas informadas en los estudios AURA^a

MedDRA SOC	Término en el MedDRA	Descriptor CIOMS/ frecuencia general (todos los grados CTCAE ^b)	Frecuencia de grado 3-4 según el CTCAE
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Enfermedad pulmonar intersticial ^c	Frecuentes (2.7%) ^d	0.7%
	Diarrea	Muy frecuente (42%)	1%
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis	Muy frecuente (12%)	0%
	Queratitis ^e	Infrecuente (0.5%)	0%
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Erupción cutánea (Rash) ^f	Muy frecuente (41%)	0.5%
	Piel seca ^g	Muy frecuente (31%)	0%
	Paroniquia ^h	Muy frecuente (25%)	0%
	Prurito ⁱ	Muy frecuente (14%)	0%
	Prolongación del intervalo QTc ^j	Infrecuente (0.2%)	
Hallazgos basados en resultados de pruebas presentados como cambios de grado según el CTCAE	Disminución del recuento plaquetario ^k	Muy frecuente (54%)	1.2%
	Disminución de los leucocitos ^k	Muy frecuente (67%)	1.2%
	Disminución de los neutrófilos ^k	Muy frecuente (33%)	3.4%

Los datos son acumulativos de la extensión de los estudios AURA (Fase II) y AURA 2; solo se resumen eventos en pacientes que hubieran recibido al menos una dosis de Tagrisso®.

- b Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer (NCI) para Eventos Adversos, versión 4.0.
- c Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: Enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis.
- d Se informaron 4 eventos grado 5 según el CTCAE (fatales).
- e Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados: queratitis, queratitis punteada, erosión corneal, defecto del epitelio corneal, defecto corneal.
- f Incluye casos informados dentro de los términos agrupados como EAs de rash: Rash, rash generalizado, rash eritematoso, rash macular, rash maculopapular, rash papuloso, rash pustuloso, eritema, foliculitis, acné, dermatitis y dermatitis acneiforme.
- g Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: Piel seca, fisuras cutáneas, xerosis, eczema.
- h Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: Trastornos ungueales, trastornos del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, sensibilidad del lecho ungueal, decoloración ungueal, trastorno ungueal, toxicidad ungueal distrofia ungueal, infección ungueal, estrías ungueales, onicoclasia, onicolisis, onicomadesis, paroniquia.
- i Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados: prurito, prurito generalizado, prurito palpebral.
- j Representa la incidencia de pacientes que tenían una prolongación del intervalo QTc > 500 ms
- k Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos informados.

Poblaciones especiales

Ancianos

Del número total de pacientes en los estudios clínicos de osimertinib (N = 411), el 46 % tenía 65 años de edad o más, de quienes el 13 % tenía 75 años de edad y más. Comparados con los sujetos más jóvenes (<65), más sujetos ≥65 años de edad tuvieron reacciones adversas que condujeron a modificaciones de la dosis del medicamento del estudio (interrupciones o reducciones) (23 % versus 17%). Los tipos de eventos adversos fueron similares independientemente de la edad. Los pacientes de edad más avanzada experimentaron más reacciones adversas Grado 3 o mayor comparados con los pacientes más jóvenes (32% versus 28%). No se observaron diferencias en la eficacia entre estos sujetos y los más jóvenes

Interacciones: Interacciones con otros productos medicinales y otras forma de interacción:

Interacciones farmacocinéticas

Los inductores potentes de CYP3A4 pueden reducir la exposición de Osimertinib. Osimertinib puede incrementar la exposición de sustratos BCRP.

Sustancias activas que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Osimertinib

Estudios in vitro han demostrado que el metabolismo de Fase I de Osimertinib se lleva a cabo predominantemente a través de CYP3A4 y CYP3A5. En un estudio clínico farmacocinético en pacientes, Tagrisso[®] coadministrado con 200 mg de itraconazol dos veces al día (un inhibidor potente CYP3A4) no tuvieron efecto clínicamente significativo sobre la exposición de Osimertinib (área bajo la curva (AUC) aumentada un 24% (IC 90% 15, 35) y C_{máx} disminuida -20% (IC 90% -27, -13). Por lo tanto, los inhibidores de CYP3A4 no tienen probabilidad de afectar la exposición de Osimertinib.

Sustancias activas que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de osimertinib

En un estudio clínico farmacocinético en pacientes, el AUC en estado estable de osimertinib se redujo, -78% (IC 90% -81, -76), al coadministrarse con rifampicina (600 mg diarios por 21 días). Se recomienda evitar el uso concomitante de inductores potentes de CYP3A (por ej., fenitoína, rifampicina, carbamazepina, Hierba de San Juan) con Tagrisso[®]. Si no es posible, entonces aumente la dosis de TAGRISSO[®] a 160 mg durante el tratamiento con un inductor potente de CYP3A y reanude a una dosis de 80 mg, 3 semanas después de discontinuar el inductor potente de CYP3A. Con base en simulaciones de un modelo farmacocinético (PVPK) basado fisiológicamente, no se requieren ajustes de la dosis cuando se usa Tagrisso[®] con inductores moderados y/o débiles de CYP3A.

Efecto de sustancias activas reductoras del ácido gástrico sobre Osimertinib

En un estudio clínico farmacocinético, la coadministración de omeprazol no produjo cambios clínicamente relevantes en las exposiciones de osimertinib. Los agentes modificadores del pH gástrico se pueden usar concomitantemente con Tagrisso[®] sin ninguna restricción.

Sustancias activas cuyas concentraciones plasmáticas pueden ser alteradas por Tagrisso[®]

Con base en estudios in vitro, Osimertinib es un inhibidor competitivo del transportador BCRP.

En un estudio clínico PK, la coadministración de Tagrisso® con rosuvastatina (sustrato BCRP sensible) incrementó el AUC y $C_{\text{máx}}$ de rosuvastatina un 35% (IC 90% 15, 57) y un 72% (IC 90% 46, 103), respectivamente. Los pacientes que estaban tomando medicamentos concomitantes con distribución dependiente de BCRP y con índice terapéutico estrecho, se monitorearon estrechamente para detectar signos de cambios en la tolerabilidad como resultado de aumento en la exposición del medicamento concomitante mientras estaban recibiendo Tagrisso®.

En un estudio clínico PK, la coadministración de Tagrisso® con simvastatina (sustrato CYP3A4 sensible) redujo el AUC y $C_{\text{máx}}$ de simvastatina, -9% (IC 90% -23, 8) y -23% (IC 90% -37, -6), respectivamente. Estos cambios son pequeños y no tienen probabilidad de ser de significancia clínica. Son poco probables las interacciones clínicas PK con sustratos CYP3A4.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario:

Posología y método de administración:

El tratamiento con Tagrisso® debe ser iniciado por un médico experimentado en el uso de terapias contra el cáncer.

Al considerar la posibilidad de usar Tagrisso® como tratamiento para NSCLC (Cáncer de pulmón de células no pequeñas por sus siglas en inglés) localmente avanzado o metastásico, es necesario determinar el estatus de la mutación EGFR T790M en los especímenes tumorales. Dicho estatus se debe determinar utilizando un método de prueba comprobado.

Posología

La dosis recomendada de Tagrisso® es 80 mg de osimertinib una vez al día hasta que ocurra progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Dosis omitida

Si se omite una dosis de Tagrisso®, reponga la dosis a menos que la siguiente dosis esté programada dentro de las 12 horas siguientes.

Tagrisso® se puede tomar con o sin alimentos a la misma hora todos los días.

Ajustes de la dosis

Se puede requerir interrupción de la dosificación y/o reducción de la dosis según la seguridad y tolerabilidad individual. Si se requiere reducción de la dosis, entonces se debe reducir la dosis de Tagrisso® a 40 mg una vez al día. En la Tabla 1 se muestran las guías para reducir la dosis a causa de toxicidades por reacciones adversas.

Tabla 4. Modificaciones de la dosis recomendada de Tagrisso®

Órgano blanco	Reacción adversa ^a	Modificación de la dosis
Pulmonar	EPI/Neumonitis	Descontinuar TAGRISSO® en forma permanente.
Cardíaco	Intervalo QTc mayor de 500 mseg en al menos 2 ECGs separados.	Suspender TAGRISSO® hasta que el intervalo QTc sea menor de 481 mseg o la recuperación hasta el nivel basal si el QTc inicial es mayor o igual a 481 mseg, y luego reiniciar a una dosis reducida (40 mg).
	Prolongación del intervalo QTc con signos/síntomas de arritmia grave.	Descontinuar TAGRISSO® en forma permanente.
Otro	Reacción adversa grado 3 o mayor.	Suspender TAGRISSO® hasta por 3 semanas.
	Si la reacción adversa Grado 3 o mayor mejora hasta Grado 0-2 después se suspender TAGRISSO® hasta por 3 semanas.	TAGRISSO® se puede reiniciar a la misma dosis (80 mg) o a una dosis más baja (40 mg).
	Reacción adversa Grado 3 o mayor que no mejora hasta Grado 0-2 después de suspender TAGRISSO® hasta por 3 semanas.	Descontinuar TAGRISSO® en forma permanente.

^a Nota: Intensidad de los eventos clínicos clasificados por los Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer (NCI) para Eventos Adversos (CTCAE) versión 4.0.

Poblaciones especiales de pacientes

No se requirió ajuste de la dosis debido a la edad, peso corporal, sexo, etnia y estatus de tabaquismo del paciente.

Población pediátrica y adolescentes:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tagrisso® en niños o adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Método de administración:

Este producto medicinal es para uso oral. La tableta se debe deglutir entera con agua. La tableta no se debe triturar, dividir ni masticar.

Si el paciente es incapaz de deglutir la tableta, se puede dispersar primero en 50 mL de agua no carbonatada. Se debe soltar la tableta en el agua, sin triturlarla, revolver hasta que se disperse y deglutirla inmediatamente. Se debe añadir un vaso de agua adicional para asegurarse de que no quede residuo, y luego deglutirse inmediatamente. No se deben añadir otros líquidos.

Si se requiere administrarlo a través de una sonda nasogástrica, se debe seguir el mismo proceso antes mencionado pero utilizando volúmenes de 15 mL para la dispersión inicial y de 15 mL para el enjuague de los residuos. Los 30 mL de líquido restante se deben administrar según las instrucciones del fabricante de la sonda nasogástrica con purgas de agua apropiadas. La dispersión y residuos se deben administrar dentro de los primeros 30 minutos de la adición de las tabletas al agua.

Ancianos (>65 años):

El análisis farmacocinético de la población (PK) indicó que la edad no tuvo un impacto sobre la exposición de osimertinib y, por lo tanto, osimertinib se puede usar en adultos sin tener en cuenta la edad.

Daño hepático:

No se han llevado a cabo estudios clínicos para evaluar específicamente el efecto del daño hepático sobre la farmacocinética de osimertinib. Con base en el análisis (PK) de la población, no se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con daño hepático leve (bilirrubina total \leq ULN y AST $>$ ULN o bilirrubina total entre 1.0 y 1.5x ULN y cualquier valor de AST). No se ha establecido la dosis apropiada de Tagrisso® en pacientes con daño hepático moderado o severo.

Daño renal:

No se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con daño renal leve y moderado. Se dispone de datos limitados en pacientes con daño renal severo. No se ha establecido la seguridad y eficacia de TAGRISSO® en pacientes con enfermedad renal terminal [Depuración de creatinina (CLcr) $<$ 15 mL/min, calculada con la ecuación de Cockcroft y Gault], o en diálisis. Se debe tener precaución al tratar pacientes con daño renal severo y enfermedad renal terminal.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma: 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, el inserto y la información para prescribir deben ajustarse a las indicaciones aprobadas en el presente concepto.

Así mismo, la Sala recomienda la protección de la información no divulgada para el producto de la referencia a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo osimertinib es una nueva entidad química y el interesado demostró un esfuerzo considerable en el desarrollo del producto.

En lo relacionado con los requerimientos del plan de gestión de riesgos el interesado debe enviar junto con la solicitud del Registro Saniatrio al Grupo Programas Especiales – Farmacovigilancia, la descripción de la ejecución del programa de acompañamiento a generar a los pacientes que reciban el producto.

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. ZINBRYTA®

Expediente : 20126252
 Radicado : 2017055062
 Fecha : 21/04/2017
 Interesado : Stendhal Colombia S.A.S.
 Fabricante : Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG

Composición:
 Cada mililitro contiene 150mg de Daclizumab Beta

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:
 Zinbryta® está indicado para el tratamiento de las formas recurrentes de la esclerosis múltiple (EM) en pacientes adultos.

Contraindicaciones:
 Zinbryta® está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad grave (por ejemplo, anafilaxia o reacciones anafilactoides) a daclizumab beta o a alguno de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:
 Advertencias y precauciones especiales de uso

- Daño hepático
- Reacciones cutáneas
- Depresión
- Infecciones
- Trastornos gastrointestinales
- Linfopenia
- Consideraciones relacionadas a los excipientes

Daño hepático

Se han producido aumentos de las aminotransferasas séricas y daño hepático grave en pacientes tratados con Zinbryta®

Antes de iniciar el tratamiento con Zinbryta®, se deben determinar las concentraciones de las aminotransferasas séricas (ALT y AST) y de la bilirrubina. Se deben vigilar las concentraciones de las aminotransferasas séricas de los pacientes cada mes durante el tratamiento y hasta 4 meses después de la última dosis de Zinbryta®.

Los estudios clínicos no incluyeron a pacientes con valores de ALT o AST >2 veces el LSN antes del tratamiento; no se recomienda iniciar el tratamiento en pacientes con valores de ALT o AST >2 veces el LSN. Se debe vigilar a los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada previa para detectar signos y síntomas de disfunción hepática durante el tratamiento con Zinbryta®. No se considera apropiado tratar con Zinbryta® a pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) previa. Se debe observar a los pacientes para detectar signos y síntomas de disfunción hepática cuando se utilice Zinbryta® de forma concomitante con otros medicamentos hepatotóxicos.

En la tabla 1 siguiente, se presenta un resumen de las acciones requeridas en función de los resultados de las pruebas de la función hepática durante el tratamiento con Zinbryta®.

Tabla 1. Resumen de las acciones requeridas en función de los resultados de las pruebas de la función hepática

Resultado de la prueba	Resumen de la acción requerida
Valor confirmado de ALT o AST >5 x LSN o Valor confirmado de ALT o AST >3 x LSN y bilirrubina >2 x LSN	Descontinuación del tratamiento.*

ALT o AST >3 x LSN	<p>Interrupción del tratamiento y vigilancia estrecha.</p> <p>Reanudar cuando ALT o AST hayan alcanzado un valor <2 x LSN.</p>
--------------------	---

* Se puede considerar reanudar el tratamiento si se encuentran otras etiologías, si los valores se normalizan y los beneficios para el paciente de la reanudación del tratamiento superan los riesgos.

Si el paciente desarrolla signos o síntomas clínicos indicativos de disfunción hepática (por ejemplo, náusea inexplicable, vómito, dolor abdominal, fatiga, anorexia o ictericia y/u orina oscura), se recomienda determinar inmediatamente los valores de las aminotransferasas séricas e interrumpir o suspender el tratamiento con Zinbryta[®], según proceda.

En pacientes con aumentos prolongados de las aminotransferasas séricas, es conveniente evaluar otras causas posibles, como una infección, y pudiera ser necesario derivar al paciente a un especialista. En los estudios clínicos, se han observado casos de hepatitis autoinmune (sin presencia de autoanticuerpos). Puede ser adecuado el tratamiento con corticoesteroides sistémicos.

Reacciones cutáneas

Se han notificado casos de reacciones cutáneas, algunas graves (por ejemplo, erupción o dermatitis exfoliativas, erupción cutánea tóxica), con Zinbryta[®]. Las reacciones cutáneas por lo general remitieron con el tratamiento habitual, incluido el tratamiento con corticoesteroides tópicos o sistémicos. Si un paciente desarrolla un exantema difuso o altamente inflamatorio, puede ser necesario derivarle a un dermatólogo y suspender el tratamiento con Zinbryta[®].

Depresión

Se debe administrar Zinbryta[®] con precaución en pacientes con trastornos depresivos previos o actuales. Se debe indicar a los pacientes tratados con Zinbryta[®] que notifiquen al médico prescriptor cualquier síntoma de empeoramiento de la depresión, depresión nueva y/o de ideación suicida. Si un paciente desarrolla depresión grave y/o ideación suicida, se debe considerar la suspensión de Zinbryta[®].

Infecciones

Se han notificado casos de infecciones, algunas graves (por ejemplo, neumonía y bronquitis), con Zinbryta[®]. Si se desarrolla una infección grave, podría ser necesario interrumpir el tratamiento con Zinbryta[®] hasta que remita la infección.

Se han notificado infecciones por tuberculosis en pacientes tratados con Zinbryta[®]. Deben realizarse pruebas de detección de tuberculosis activa antes de iniciar el tratamiento en aquellos pacientes que hayan tenido tuberculosis o que vivan en áreas endémicas de la enfermedad, y se debe vigilar a los pacientes durante el tratamiento.

En pacientes con una infección activa grave, se debe considerar retrasar el inicio del tratamiento con Zinbryta[®]

No se ha estudiado Zinbryta[®] en pacientes con síndromes de inmunodeficiencia.

Trastornos gastrointestinales

Se han notificado casos de colitis con Zinbryta[®]. La colitis mejoró al suspender el tratamiento con Zinbryta[®] y con el tratamiento habitual. Se recomienda enviar a los pacientes que desarrollen síntomas de colitis (por ejemplo, dolor abdominal, fiebre, diarrea prolongada) a un especialista.

Linfopenia

En los estudios clínicos con Zinbryta[®], la mayoría de los casos observados de linfopenia fueron de leves a moderados ($\geq 500/\text{mm}^3$). En los estudios clínicos con Zinbryta[®] no se observaron casos de linfopenia grave sostenida ($< 500/\text{mm}^3$). Sin embargo, como medida de precaución, se recomienda vigilar con biometrías hemáticas completas cada 3 meses.

No se ha establecido el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociado al tratamiento con Zinbryta[®].

Consideraciones en relación con los excipientes

Este medicamento contiene 0,14 mmol de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”, y los pacientes con dietas restringidas en sodio pueden utilizarlo.

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En el estudio controlado con placebo (el estudio SELECT), 417 pacientes recibieron Zinbryta[®]

(150 mg, n = 208; 300 mg, n = 209; cada 4 semanas) durante un periodo de hasta 1 año.

En el estudio controlado con tratamiento activo (el estudio DECIDE), 919 pacientes recibieron Zinbryta[®] (150 mg, cada 4 semanas) y 922 pacientes recibieron interferón beta-1a intramuscular (30 microgramos cada semana) durante un mínimo de 2 años y hasta 3 años.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia que dieron lugar a la suspensión del tratamiento en los pacientes tratados con Zinbryta[®] fueron reacciones hepáticas, incluidos aumentos de las aminotransferasas séricas (5 %) y reacciones cutáneas (4 %)

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas con Zinbryta[®] fueron erupción, aumento de la alanina-aminotransferasa (ALT), depresión, nasofaringitis, infección de las vías respiratorias altas, gripe, dolor bucofaringeo y linfadenopatía.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan utilizando los términos preferentes de MedDRA de la clasificación de órganos del sistema MedDRA según la frecuencia y la incidencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. La incidencia de las reacciones adversas se expresa conforme a las siguientes categorías:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Tabla 2: Reacciones adversas notificadas con Zinbryta[®] 150 mg

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias altas†	Muy frecuentes
	Nasofaringitis†	Muy frecuentes
	Neumonía	Frecuentes
	Infección de las vías respiratorias	Frecuentes
	Bronquitis	Frecuentes
	Infección viral	Frecuentes
	Influenza†	Frecuentes
	Laringitis	Frecuentes
	Amigdalitis†	Frecuentes
	Faringitis	Frecuentes
	Foliculitis	Frecuentes
Rinitis*	Frecuentes	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfadenopatía†	Frecuentes
	Linfadenitis	Frecuentes
	Anemia*	Frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Depresión*	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Dolor orofaríngeo†	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Frecuentes
	Dermatitis	Frecuentes

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatitis alérgica	Frecuentes
	Eczema†	Frecuentes
	Psoriasis	Frecuentes
	Dermatitis seborreica†	Frecuentes
	Exfoliación cutánea	Frecuentes
	Erupción*†	Frecuentes
	Erupción maculopapular	Frecuentes
	Acné†	Frecuentes
	Eritema	Frecuentes
	Prurito	Frecuentes
	Piel seca	Frecuentes
	Exantema exfoliativo	Poco frecuentes
	Erupción cutánea tóxica	Poco frecuentes
Eczema numular	Poco frecuentes	
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Pirexia*	Frecuentes
Investigaciones	ALT elevada*	Frecuentes
	AST elevada*	Frecuentes
	Pruebas de la función hepática anormales	Frecuentes
	Enzimas hepáticas elevadas	Frecuentes
	Disminución de la cuenta de linfocitos	Frecuentes

*Observados con una incidencia ≥ 2 % más alta que con el placebo

†Observados con una incidencia ≥ 2 % más alta que con interferón beta-1a (intramuscular)

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Daño hepático

Se han producido aumentos de las aminotransferasas séricas y daño hepático grave en pacientes tratados con Zinbryta®. Se observaron reacciones graves, incluidos casos de hepatitis autoinmune, hepatitis e ictericia, en el 1 % de los pacientes. En un estudio clínico se observó un caso de hepatitis autoinmune mortal en un paciente que reiniciaba el tratamiento con 300 mg de daclizumab beta tras una interrupción programada del tratamiento durante 6 meses.

En los estudios clínicos, se produjeron aumentos de las aminotransferasas séricas durante el tratamiento y hasta 4 meses después de la última dosis de Zinbryta®. La mayoría de los pacientes presentó aumentos asintomáticos que remitieron de forma

espontánea. Se notificó un incremento de la incidencia de aumentos de ALT o AST >5 veces el LSN en los pacientes tratados con Zinbryta[®] en comparación con placebo (4 % vs. <1 %) o con interferón beta-1a (intramuscular) (6 % vs. 3 %). La incidencia de suspensión por trastornos hepáticos relacionados con el medicamento fue del 5 % en los pacientes tratados con Zinbryta[®] y del 4 % en los tratados con interferón beta-1a (intramuscular).

Reacciones cutáneas

En los estudios clínicos se incrementó la incidencia de reacciones cutáneas con Zinbryta[®] (18 % vs. a 13 % [placebo]; 37 % vs. 19 % [interferón beta-1a {intramuscular}]) y de las reacciones cutáneas graves (<1 % vs. 0 % [placebo]; 2 % vs. <1 % [interferón beta-1a {intramuscular}]) en comparación con el placebo y el interferón beta-1a (intramuscular).

Las reacciones cutáneas más frecuentes fueron exantema, dermatitis y eczema. La mayoría de los pacientes presentó reacciones cutáneas de intensidad leve o moderada. El 4 % de los pacientes tratados con Zinbryta[®] suspendió el tratamiento debido a las reacciones cutáneas.

Depresión

En los estudios clínicos se incrementó la incidencia de depresión con Zinbryta[®] (5 % vs. 1 % [placebo]; 8 % vs. 6 % [interferón beta-1a {intramuscular}]); la incidencia de reacciones graves de depresión fue <1 % con Zinbryta[®].

Infecciones

En los estudios clínicos se incrementó la incidencia de infecciones con Zinbryta[®] (50 % vs. 44 % [placebo] y 65 % vs. 57 % (interferón beta-1a {intramuscular})) y de infecciones graves (3 % vs. 0 % [placebo]; 4 % vs. 2 % [interferón beta-1a {intramuscular}]) en comparación con placebo e interferón beta-1a (intramuscular). Los tipos de infecciones más frecuentes fueron infecciones de las vías respiratorias altas e infecciones virales. La duración mediana fue similar entre los grupos de tratamiento. La tasa de infecciones y de infecciones graves no aumentó con el tiempo. La mayoría de los pacientes con infecciones continuó el tratamiento con Zinbryta[®]. Menos del 1% de los pacientes suspendió el tratamiento con Zinbryta[®] debido a las infecciones.

Trastornos gastrointestinales

Se notificó un incremento de la incidencia de colitis grave (<1 %) en los pacientes tratados con Zinbryta[®] en los estudios clínicos.

Linfadenopatía

En los estudios clínicos se incrementó la incidencia de linfadenopatía con Zinbryta[®], apareciendo casos durante todo el periodo de tratamiento. Menos del 1 % de los pacientes tratados con Zinbryta[®] suspendió el tratamiento debido a la linfadenopatía. La mayoría de

los pacientes con linfadenopatía continuó el tratamiento con Zinbryta® y la mayoría de los casos remitió en un plazo de 3 meses.

Inmunogenicidad

En el estudio DECIDE, se realizaron pruebas a los pacientes para detectar anticuerpos contra el medicamento (daclizumab beta) en la semana 4 y aproximadamente cada 3 meses a partir de entonces. Se observaron anticuerpos frente al medicamento y anticuerpos neutralizantes surgidos durante el tratamiento en el 19 % (175/913) y en el 8 % (71/913) de los pacientes del estudio, respectivamente. La mayoría de las respuestas de anticuerpos contra el medicamento que aparecieron durante el tratamiento fue transitoria (12 % [110/913]) y la minoría restante (7 % [65/913]) fue persistente. En los pacientes evaluables, la mayoría de las respuestas de anticuerpos neutralizantes surgidos del tratamiento fueron transitorias (6% [56 de 913]) y el 2% de los pacientes (15 de 913) tuvieron respuestas persistentes. Las respuestas de anticuerpos contra el medicamento y de anticuerpos neutralizantes surgidos del tratamiento ocurrieron predominantemente durante el primer año de tratamiento y la frecuencia disminuyó al continuar el tratamiento con Zinbryta®.

En los pacientes con anticuerpos neutralizantes, la depuración de daclizumab beta aumentó en una media del 19%. No hubo ninguna correlación aparente entre el desarrollo de anticuerpos contra el medicamento o de anticuerpos neutralizantes y la respuesta clínica, las reacciones adversas o el perfil farmacodinámico de daclizumab beta.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se espera que Zinbryta® se metabolice mediante las enzimas hepáticas ni se elimine por vía renal. No se esperan interacciones medicamentosas entre Zinbryta® y los tratamientos sintomáticos para la EM (por ejemplo, antiespasmódicos, fampridina); sin embargo, los datos existentes relativos al uso concomitante de Zinbryta® con tratamientos sintomáticos para la EM son limitados.

Inmunizaciones

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos durante el tratamiento con Zinbryta®. No se recomienda la inmunización con vacunas vivas durante el tratamiento y hasta 4 meses después de la suspensión.

En un estudio clínico, los pacientes (n = 90) que recibieron tratamiento a largo plazo con Zinbryta® presentaron respuestas inmunes adecuadas contra una vacuna trivalente inactivada de la gripe estacional. La magnitud de la respuesta inmune contra la vacuna de la gripe estacional y la proporción de pacientes con seroconversión y seroprotección fueron consistentes con las observadas en poblaciones de voluntarios sanos. Los pacientes tratados con Zinbryta® pueden recibir vacunas inactivadas

Dosificación y Grupo Etario: Posología

La dosis recomendada de Zinbryta[®] es de 150 mg en inyección subcutánea una vez al mes.

Si se olvida una dosis y no han transcurrido 2 semanas desde la dosis olvidada, se debe indicar a los pacientes que se inyecten la dosis olvidada sin demora y que continúen con el calendario posológico mensual original.

Si se olvida una dosis y han transcurrido más de 2 semanas desde la dosis olvidada, los pacientes deben omitir la dosis olvidada, esperar a la siguiente dosis programada y después continuar con el calendario posológico mensual original.

Solo se debe administrar una dosis cada vez para compensar una dosis olvidada.

Grupo etareo:

Pacientes Mayores de 18 años.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

La exposición de pacientes mayores de 55 años en los estudios clínicos con daclizumab beta fue limitada. No se ha determinado si estos pacientes responden de forma diferente en comparación con los pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado daclizumab beta en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que la excreción renal no es la vía de eliminación principal, no se considera necesario realizar ningún ajuste de la dosis

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado daclizumab beta en pacientes con insuficiencia hepática. Como Zinbryta[®] no se sufre metabolismo hepático, no se considera necesario realizar ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver la sección Propiedades farmacocinéticas). No se recomienda iniciar el tratamiento en pacientes con valores previos de alanino-aminotransferasa (ALT) o aspartato-aminotransferasa (AST) >2 veces el límite superior normal (LSN) (ver sección Advertencias y precauciones especiales de uso). No se considera necesario realizar ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se considera apropiado el uso de Zinbryta[®] en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) previa

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Zinbryta® en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Vía de Administración: Subcutanea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta ante 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 de medicamento Biológico
- Protección de Datos de acuerdo al Decreto 2085 de 2002
- Inserto Versión 1. Fecha de la versión: 08-Feb-2017; Revisión 2, Fecha de la revisión 27-Mar-2017. Para las presentaciones jeringa prellenada y pluma
- Inclusión en Normas Farmacológicas
- Información Para Prescribir Versión 1. Fecha de la versión: 08-Feb-2017; Revisión 3, Fecha de la revisión 04-Abril-2017. Para las presentaciones jeringa prellenada y pluma
- Tarjeta para paciente asociada a insertos. Versión 1. Fecha de la versión: 27-Feb-2017

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 con terapias de uso mas reciente para la esclerosis múltiple recurrente recidivante (EMRR)

Adicionalmente, el interesado debe allegar información sobre el desarrollo del constructo y el sistema de expresión.

Así mismo, la Sala no recomienda la protección de la información no divulgada para el producto de la referencia a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo Daclizumab ya se encuentra en norma farmacológica y es un segundo uso.

Finalmente, en cuanto al plan de gestión de riesgos, se recomienda lo siguiente:

El formato de presentación del plan de gestión de riesgos debe especificar el plan de farmacovigilancia y las medidas de minimización de riesgos. Adicionalmente, el plan de gestión de riesgos debe incluir la posible asociación con falla hepática.

3.1.1.3. SUPECT 100 mg CÁPSULAS SUPECT 200 mg CÁPSULAS

Expediente : 20115032
 Radicado : 2016130774/2017065494
 Fecha : 12/05/2017
 Interesado : Laboratorios Biopas S.A.
 Fabricante : IL-YANG BioPharm

Composición:

- Supect 100mg Cápsulas: Cada cápsula contiene 106.8 mg de Radotinib hidrocloreto (100 mg como Radotinib).
- Supect 200 mg Cápsulas: Cada cápsula contiene 213.6 mg de Radotinib hidrocloreto (200 mg como Radotinib)

Forma Farmacéutica: Cápsula

Indicaciones:

Tratamiento de la fase crónica (CP) de la Leucemia Mieloide Crónica positiva de Filadelfia (Ph + CML) en pacientes adultos con resistencia o intolerancia a la terapia anterior que incluyera imatinib. La eficacia de este medicamento se basa en las tasas de respuesta citogénica.

Contraindicaciones:

Pacientes con hipersensibilidad al ingrediente activo o a otros ingredientes de Supect

Precauciones y Advertencias:

Administrar con cuidado en los siguientes pacientes:

Los datos in vitro mostraron una posibilidad de que Supect pueda prolongar un intervalo QT. Un estudio fase 1 para 22 pacientes con leucemia mieloide crónica que tenían resistencia o intolerancia a la terapia previa incluyendo imatinib reportaron que hubo 3 pacientes con aumento del QTcF (≥ 30 mseg), y entre ellos, 2 pacientes mostraron aumento del QTcF ≥ 60 mseg con un QTcF ≥ 480 mseg. Un estudio Fase 2, en el cual se administraron cerca de 400 mg de Supect dos veces al día en pacientes con Ph + CML en fase crónica que tenían resistencia o intolerancia a la terapia previa que incluyera imatinib, reveló que 6 de 77 pacientes mostraron un aumento en el QTcF de ≥ 30 mseg desde el inicio, pero ningún paciente mostró aumento en QTcF ≥ 60 mseg. Cinco de 77 pacientes mostraron un QTcF ≥ 450 mseg. Pero ningún paciente mostró QTcF ≥ 480 mseg, y no hubo intervalos QT prolongados clínicamente significativos ni reacciones adversas cardiovasculares al medicamento como TorsadedePointes.

Si Supect se administra de manera inapropiada con alimentos, fuertes inhibidores CYP3A4 y/o productos medicinales con un potencial conocido de prolongar el intervalo

QT, un intervalo QT puede prolongarse significativamente. Por lo tanto, la coadministración con alimentos debe evitarse y también el uso concomitante con inhibidores fuertes CYP3A4 y/o productos medicinales con un potencial conocido de prolongación del intervalo QT.

Supect debe administrarse con precaución en pacientes con riesgo significativo de prolongación del QTc (pacientes con síndrome congénito de QT largo, enfermedad cardiovascular no controlada o significativa (incluyendo infarto reciente del miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, angina inestable o bradicardia clínicamente significativa)). Se recomienda obtener ECGs al inicio, y los ECGs deben medirse en caso de un signo clínico

Se reportó un caso de muerte en un paciente a quien se administraron 800 mg/día, causada por un trastorno cardiovascular durante un estudio clínico para pacientes con CML con resistencia o intolerancia a la terapia previa incluyendo imatinib, pero el caso tenía una historia de trastorno cardiovascular y por lo tanto no se aclaró una relación directa entre Supect y el trastorno cardiovascular.

Debe evitarse la administración de Supect con agentes que son fuertes inhibidores CYP3A4 y medicamentos anti-arrítmicos que pueden prolongar el intervalo QT. Si se requiere tratamiento con cualquiera de estos agentes, se recomienda interrumpir la terapia con Supect. Si no es posible la interrupción del tratamiento con Supect, los pacientes individuales deben monitorearse de cerca para la prolongación del intervalo QT. La administración concomitante de Supect con inductores CYP3A4 fuertes puede reducir la exposición a Supect a un nivel clínicamente significativo. Por lo tanto, en pacientes que reciben Supect, debe elegirse el uso concomitante de agentes terapéuticos alternativos con menos potencial de inducción CYP3A4.

Hepatotoxicidad:

La Hiperbilirrubinemia (53.2%) se reportó más comúnmente en un estudio clínico, y la incidencia \geq grado 3 fue 32.5%. La incidencia de SGPT (ALT) elevado fue 40.3% y la de SGPT (ALT) elevado \geq grado 3 fue 10.4%. La incidencia de SGOT (AST) elevado fue 33.8% y la de SGOT (AST) elevado \geq grado 3 fue 1.3%. En pacientes con disfunción hepática (leve, moderada o seria), deben monitorearse cuidadosamente los conteos sanguíneos periféricos y las enzimas hepáticas.

Análisis de laboratorio:

La administración de Supect está relacionada frecuentemente con la trombocitopenia, la neutropenia y la anemia (NCI CTC grado $\frac{3}{4}$). Por lo tanto, deben realizarse conteos sanguíneos completo (CBC) cada dos semanas durante los primeros dos meses y después cada mes, o como se indique clínicamente. La mielosupresión es generalmente reversible y usualmente se maneja retirando Supect temporalmente o con reducción de dosis.

Se deberá realizar serología del VHB a todos los pacientes antes de iniciar tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL:

En caso de que dicha serología diese un resultado positivo (incluidos pacientes con enfermedad activa), antes de administrar el inhibidor de la tirosina quinasa BCR-ABL, se deberá consultar a un especialista en el manejo de la hepatitis B.

Así mismo se consultará con un especialista siempre que, una vez iniciado el tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa BCR-ABL, se obtenga un resultado positivo en la serología del VHB.

En los portadores del VHB que requieran tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa BCR-ABL se vigilará estrechamente, durante el tratamiento y varios meses tras finalizar el mismo, la aparición de cualquier signo o síntoma indicativo de infección activa por el virus

Reacciones Adversas:

Pacientes con Ph+ CML-CP con resistencia o intolerancia a la terapia previa incluyendo imatinib:

En pacientes con Ph+ CML-CP que mostraron resistencia o intolerancia a la terapia previa incluyendo imatinib, la duración media del tratamiento con Supect 400 mg dos veces al día fueron 13.5 meses.

El evento adverso más frecuente relacionado con el medicamento fue la Hiperbilirrubinemia, observada en 51.9% (40/77 pacientes) de los pacientes, y se observó Hiperbilirrubinemia \geq grado 3 en 31.2% (24/77 pacientes) de los pacientes.

El evento adverso relacionado con el medicamento que mostró la segunda mayor incidencia fue SGPT (ALT) elevado en 37.7% (29/77 pacientes), y la incidencia \geq grado 3 fue 10.4% (8/77 pacientes).

El evento adverso relacionado con el medicamento que mostró la tercera mayor incidencia fue SGOT (AST) elevado en 31.2% (24/77 pacientes), y la incidencia \geq grado 3 fue 1.3% (1/77 pacientes).

Otros eventos adversos relacionados con el medicamento con tasa de incidencia \geq 10% fueron la trombocitopenia en 28.6% (22/77 pacientes), erupción en 23.4% (18/77 pacientes), fatiga en 16.9% (13/77 pacientes), prurito en 14.3% (11/77 pacientes), dolor de cabeza en 13.0% (10/77 pacientes), hiperglicemia en 11.7% (9/77 pacientes), neutropenia en 10.4% (8/77 pacientes), náusea en 10.4% (8/77 pacientes), disminución del apetito en 10.4% (8/77 pacientes) y mialgia en 10.4% (8/77 pacientes).

Otros eventos adversos relacionados con el medicamento con una tasa de incidencia \geq 5% incluyeron astenia, fosfatasa alcalina elevada, vómito, dispepsia, pirexia, lipasa

elevada, artralgia, anemia, diarrea, amilasa elevada, dolor en las extremidades y alopecia.

El evento adverso hematológico relacionado con el medicamento observado más frecuentemente fue la trombocitopenia, observada en 28.6% (22/77 pacientes), todos los cuales fueron \geq grado 3).

Otros eventos adversos hematológicos relacionados con el medicamento incluyeron neutropenia en 10.4% (8/77 pacientes), anemia en 5.2% (4/77 pacientes), leucopenia en 1.3% (1/77 pacientes), neutropenia febril en 1.3% (1/77 pacientes), leucocitosis en 1.3% (1/77 pacientes) y pancitopenia en 1.3% (1/77 pacientes).

Las anomalías de laboratorio incluyeron Hiperbilirrubinemia en 51.9% (40/77 pacientes), ALT elevado (SGPT) en 37.7% (29/77 pacientes), AST elevado (SGOT) en 31.2% (24/77 pacientes), fosfatasa alcalina elevada en sangre en 7.8% (6/77 pacientes), lipasa elevada en 6.5% (5/77 pacientes), amilasa elevada en sangre en 5.2% (4/77 pacientes), bilirrubina elevada en sangre en 2.6% (2/77 pacientes), reducción del potasio en sangre en 2.6% (2/77 pacientes), aumento de la gamma-glutamilttransferasa en 2.6% (2/77 pacientes), anomalía del color de la orina en 2.6% (2/77 pacientes), reducción del peso en 2.6% (2/77 pacientes) y glucosa elevada en sangre en 1.3% (1/77 pacientes). La mayoría de los pacientes mejoraron después de la interrupción temporal del medicamento en estudio clínico y pudieron continuar el tratamiento.

No hubo otras reacciones adversas cardiovasculares al medicamento, como la prolongación clínicamente significativa del intervalo QT o TorsadedePointes. El 20% de los pacientes descontinuaron la administración debido a eventos adversos sin relación causal con el medicamento.

Reacciones adversas reportadas más frecuentemente:

La Tabla 3 muestra la incidencia de las reacciones adversas no hematológicas (excluyendo anomalías de laboratorio). Se incluyen las reacciones adversas reportadas en más del 10% de los pacientes que recibieron Supect.

Tabla 3. Reacciones adversas no hematológicas reportadas más frecuentemente (\geq 10%)

Reacciones Adversas	Todos los grados	Grado 3/4
	% (N = 77)	
Trastornos gastrointestinales		
Náusea	11.7	2.6
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración		
Fatiga	18.2	3.9
Pirexia	16.9	1.3

Astenia	11.7	3.9
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Hiperglicemia	14.3	11.7
Disminución del apetito	10.4	0.0
Trastornos musculoesqueléticos y conectivos		
Mialgia	16.9	1.3
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	18.2	1.3
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		
Tos	13.0	0.0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción	26.0	1.3
Prurito	16.9	1.3

Interacciones:

Si Supect se administra de manera inapropiada con alimentos, fuertes inhibidores CYP3A4 y/o productos medicinales con un potencial conocido de prolongar el intervalo QT, un intervalo QT puede prolongarse significativamente. Por lo tanto, la coadministración con alimentos debe evitarse y también el uso concomitante con inhibidores fuertes CYP3A4 y/o productos medicinales con un potencial conocido de prolongación del intervalo QT.

Debe evitarse la administración de Supect con agentes que son fuertes inhibidores CYP3A4 y medicamentos anti-arrítmicos que pueden prolongar el intervalo QT. Si se requiere tratamiento con cualquiera de estos agentes, se recomienda interrumpir la terapia con Supect. Si no es posible la interrupción del tratamiento con Supect, los pacientes individuales deben monitorearse de cerca para la prolongación del intervalo QT. La administración concomitante de Supect con inductores CYP3A4 fuertes puede reducir la exposición a Supect a un nivel clínicamente significativo. Por lo tanto, en pacientes que reciben Supect, debe elegirse el uso concomitante de agentes terapéuticos alternativos con menos potencial de inducción CYP3A4.

Medicamentos anti-arrítmicos y otros medicamentos propensos a prolongar el intervalo QT

Debe evitarse la coadministración de Supect con medicamentos anti-arrítmicos (e.g.: amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina o sotalol) u otros medicamentos propensos a prolongar un intervalo QT (e.g.: cloroquina, halofantrina, claritromicina, haloperidol, metadona, moxifloxacino, o bepiridil, pimozida).

Dosificación y Grupo Etario:

La terapia debe iniciarse por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con CML.

Supect debe tomarse dos veces al día en intervalos de 12 horas. No debe consumirse comida por lo menos 2 horas antes y después de tomar la dosis, y las cápsulas no deben masticarse sino tragarse enteras con agua.

Posología para CML en pacientes adultos:

La dosis recomendada de Supect son 400mg de forma oral dos veces al día para pacientes en la fase crónica (CP) de la Leucemia Mieloide Crónica positiva de Filadelfia (Ph + CML) en pacientes adultos con resistencia o intolerancia a la terapia anterior que incluyera imatinib.

La fase crónica de CML se define cuando todos los siguientes criterios se cumplen: blastos <15% en la sangre y médula ósea, basófilos en sangre periférica <20%, plaquetas >100 x 10⁹/L.

Duración del tratamiento: en estudios clínicos, el tratamiento con Supect se continuó hasta la progresión de la enfermedad. El efecto de detener el tratamiento después de lograr una respuesta citogenética completo aún no ha sido investigado.

Ajuste de la dosis para reacciones adversas
Neutropenia y trombocitopenia:

Tabla 1. Ajustes de dosis para neutropenia y trombocitopenia:

<p>ANC* <1x10⁹/L y/o conteo de plaquetas <50 x 10⁹/L</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Detener Supect y monitorear el conteo sanguíneo 2. Reiniciar en un plazo de 2 semanas con una dosis anterior si ANC > 1 x 10⁹/L y/o plaquetas >50 x 10⁹/L. Si ocurre esta reacción adversa, considerar la reducción de la dosis paso por paso (300 mg dos veces al día – 200 mg dos veces al día – discontinuación del tratamiento si ocurre repetitivamente). 3. Si los conteos sanguíneos permanecen bajos durante más de 2 semanas y se recuperan en un plazo de 6 semanas, resumir el tratamiento con 300 mg dos veces al día. Si ocurre esta reacción adversa, considerar una reducción de la dosis paso por paso (200 mg dos veces al día – discontinuación del tratamiento si ocurre repetitivamente). 4. Si los conteos sanguíneos permanecen bajos durante más de 6 semanas, considerar la discontinuación del tratamiento.
--	--

* ANC = Conteo Absoluto de Neutrófilos

Prolongación del intervalo QT:

Tabla 2. Ajustes de dosis para prolongación del intervalo QT:

QTcF > 480 mseg	<ol style="list-style-type: none"> 1. Detener Supect y monitorear al paciente con análisis repetidos de ECG hasta que el QTcF retorne a <480 mseg. 2. Si el QTcF retorna a <480 mseg en 2 semanas, resumir a una dosis menor, 300mg dos veces al día. 3. Si el QTcF > 480 mseg después de la nueva provocación, medir repetidamente con ECG y si el QTcF retorna a <480 mseg en 2 semanas, resumir el tratamiento con 200 mg dos veces al día. 4. Si después de la reducción de la dosis a 200 mg dos veces al día vuelve a suceder la anormalidad del valor QTcF, debe considerarse la discontinuación del tratamiento.
-----------------	--

3. Elevación en suero de la bilirrubina y las transaminasas hepáticas:

Interrumpir Supect si la bilirrubina y las transaminasas hepáticas en suero aumentan más allá de Grado 3. Resumir el tratamiento con 300 mg dos veces al día cuando se recupere el nivel. Cuando recurra, reducir la dosis gradualmente a 200 mg dos veces al día; y si el evento persiste, Supect debe ser discontinuado.

4. Otras reacciones adversas no hematológicas:

Si se desarrollan otras toxicidades no hematológicas serias \geq Grado 3, debe interrumpirse la dosificación, y puede resumirse con 300 mg dos veces al día cuando se resuelva la toxicidad.

*Si es clínicamente apropiado, debe considerarse el re-escalamiento de la dosis a 400 mg dos veces al día.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con formula medica

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos respuesta al Auto No. 2017004548 emitido de acuerdo al concepto del acta No. 27 de 2016 numeral 3.1.1.6., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Evaluación Farmacológica del nuevo producto

- Inserto Versión 3.3 actualización 2015-03-13 (Folio 52-77)
- Información Para Prescribir Versión 3.3 actualización 2015-03-13(Folio 25-50)
- Inclusión en Normas Farmacológicas.

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

3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO

3.1.3.1. TRUMENBA®

Expediente : 20114308
 Radicado : 2016122263/2017027671
 Fecha : 01/03/2017
 Interesado : Pfizer S.A.S. y Pfizer PFE Colombia S.A.S.
 Fabricante : Wyeth Pharmaceuticals

Composición:

Cada jeringa prellenada contiene: MnB rLP2086 subfamilia A60 µg y MnB rLP2086 subfamilia B 60 µg

Forma Farmacéutica: Suspensión para inyección

Indicaciones:

Trumenba está indicado para individuos de 10 años de edad o mayores para la inmunización activa para prevenir la enfermedad meningocócica invasiva causada por Neisseria meningitidis del serogrupo B.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.
- Reacción alérgica severa (p. ej., anafilaxia) después de cualquier dosis previa de Trumenba o a cualquier componente de esta vacuna.

Precauciones y Advertencias:

Al igual que con todas las vacunas inyectables, la supervisión y el tratamiento médico adecuados siempre deben estar fácilmente disponibles en caso de que ocurra un evento anafiláctico poco frecuente luego de la administración de la vacuna. No inyecte por vía intravenosa, intradérmica o subcutánea.

Al igual que con cualquier vacuna intramuscular, Trumenba se debe administrar con precaución a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, o a

aquellos que reciban tratamiento anticoagulante, a menos que el posible beneficio supere indudablemente el riesgo de administración.

Las personas inmunocomprometidas, incluidos los individuos que reciben tratamiento con inmunosupresores, pueden manifestar una menor respuesta inmunitaria a Trumenba

Reacciones Adversas:

Se investigó la seguridad de Trumenba en 11 estudios clínicos finalizados en los que se inscribió a un total de 20.803 sujetos, de los cuales 15.294 recibieron al menos una dosis de Trumenba ya sea administrada sola o de manera concomitante con una vacuna autorizada, y 5509 sujetos de control recibieron ya sea solución salina sola, una vacuna autorizada sola o solución salina junto con una vacuna autorizada.

Las reacciones adversas que se informaron en los estudios clínicos se enumeran en esta sección según la clasificación por órganos y sistemas, en orden descendiente de gravedad.

Reacciones Adversas al Medicamento (RAM) y Frecuencias Numéricas Enumeradas en orden de Frecuencia Descendente dentro de cada Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC)

Clasificación por Órganos y Sistemas	Término de RAM	Frecuencia (%)
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	67,13
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	23,74
	Diarrea	19,55
	Vómitos	6,89
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Mialgia	37,71
	Artralgia	33,25
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Dolor en el lugar de la inyección	92,63
	Fatiga	65,52
	Escalofríos	36,26
	Induración en el lugar de la inyección	27,36
	Eritema en el lugar de la inyección	24,05
	Fiebre ≥ 38 °C (pirexia)	9,79

Interacciones:

Trumenba se puede administrar de manera concomitante con cualquiera de las siguientes vacunas: Vacuna de Toxoide Diftérico de dosis Reducida, de Toxoide

Tetánico, de Tos Ferina Acelular y Antipoliomielítica Inactivada (dTaP-IPV), vacuna Cuadrivalente contra el Virus del Papiloma Humano (HPV4), Vacuna Meningocócica conjugada de los Serogrupos A, C, Y, W (MnACWY) y Vacuna de Toxoide Tetánico, de Toxoide Diftérico de dosis Reducida y de Tos Ferina Acelular Absorbida (Tdap).

No se debe mezclar Trumenba con otras vacunas o productos en la misma jeringa.

Los individuos con una capacidad de respuesta inmunitaria deficiente debido al tratamiento con inmunosupresores (incluidos irradiación, corticosteroides, antimetabolitos, agentes alquilantes y agentes citotóxicos) puede que no desarrollen una respuesta óptima a la inmunización activa con Trumenba.

Vía de Administración:

Solamente para inyección intramuscular. El lugar de preferencia para la inyección es el músculo deltoides en la parte superior del brazo.

Se deben utilizar jeringas y lugares de inyección diferentes si se administra más de una vacuna al mismo tiempo.

Dosificación y Grupo etario:

Cronograma estándar para la inmunización de rutina: 2 dosis (0,5 mL cada una) administradas a los 0 meses y a los 6 meses.

Cronograma para individuos con mayor riesgo de manifestar enfermedad meningocócica invasiva: 2 dosis (0,5 mL cada una) administradas con al menos 1 mes de diferencia, seguidas por una tercera dosis al menos 4 meses después de la segunda dosis.

Población Pediátrica

No se estableció la seguridad ni la eficacia de Trumenba en niños menores de 10 años de edad.

Ancianos

No se estudió Trumenba en ancianos mayores de 65 años de edad.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017001766 generado a partir del Acta No. 27 de 2016 numeral 3.1.3.5., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica
- Inseto Versión 1.0 del 22 de Abril de 2016

- Información Para Prescribir Versión 1.0 del 22 de Abril de 2016
- Inclusión en Normas Farmacológicas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 27 de 2016, numeral 3.1.3.5., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

Cada jeringa prellenada contiene: MnB rLP2086 subfamilia A60 µg y MnB rLP2086 subfamilia B 60 µg

Forma Farmacéutica: Suspensión para inyección

Indicaciones:

Trumenba está indicado para individuos de 10 años de edad o mayores para la inmunización activa para prevenir la enfermedad meningocócica invasiva causada por *Neisseria meningitidis* del serogrupo B.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.
- Reacción alérgica severa (p. ej., anafilaxia) después de cualquier dosis previa de Trumenba o a cualquier componente de esta vacuna.

Precauciones y Advertencias:

Al igual que con todas las vacunas inyectables, la supervisión y el tratamiento médico adecuados siempre deben estar fácilmente disponibles en caso de que ocurra un evento anafiláctico poco frecuente luego de la administración de la vacuna. No inyecte por vía intravenosa, intradérmica o subcutánea.

Al igual que con cualquier vacuna intramuscular, Trumenba se debe administrar con precaución a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, o a aquellos que reciban tratamiento anticoagulante, a menos que el posible beneficio supere indudablemente el riesgo de administración.

Las personas inmunocomprometidas, incluidos los individuos que reciben tratamiento con inmunosupresores, pueden manifestar una menor respuesta inmunitaria a Trumenba

Reacciones Adversas:

Se investigó la seguridad de Trumenba en 11 estudios clínicos finalizados en los que se inscribió a un total de 20.803 sujetos, de los cuales 15.294 recibieron al menos una dosis de Trumenba ya sea administrada sola o de manera concomitante con una vacuna autorizada, y 5509 sujetos de control recibieron ya sea solución salina sola, una vacuna autorizada sola o solución salina junto con una vacuna autorizada.

Las reacciones adversas que se informaron en los estudios clínicos se enumeran en esta sección según la clasificación por órganos y sistemas, en orden descendiente de gravedad.

Reacciones Adversas al Medicamento (RAM) y Frecuencias Numéricas Enumeradas en orden de Frecuencia Descendente dentro de cada Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC)

Clasificación por Órganos y Sistemas	Término de RAM	Frecuencia (%)
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	67,13
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	23,74
	Diarrea	19,55
	Vómitos	6,89
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Mialgia	37,71
	Artralgia	33,25
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Dolor en el lugar de la inyección	92,63
	Fatiga	65,52
	Escalofríos	36,26
	Induración en el lugar de la inyección	27,36
	Eritema en el lugar de la inyección	24,05
	Fiebre ≥ 38 °C (pirexia)	9,79

Interacciones:

Trumenba se puede administrar de manera concomitante con cualquiera de las siguientes vacunas: Vacuna de Toxoide Diftérico de dosis Reducida, de Toxoide Tetánico, de Tos Ferina Acelular y Antipoliomielítica Inactivada (dTAp-IPV), vacuna Cuadrivalente contra el Virus del Papiloma Humano (HPV4), Vacuna Meningocócica conjugada de los Serogrupos A, C, Y, W (MnACWY) y Vacuna de Toxoide Tetánico, de Toxoide Diftérico de dosis Reducida y de Tos Ferina Acelular Absorbida (Tdap).

No se debe mezclar Trumenba con otras vacunas o productos en la misma jeringa.

Los individuos con una capacidad de respuesta inmunitaria deficiente debido al tratamiento con inmunosupresores (incluidos irradiación, corticosteroides, antimetabolitos, agentes alquilantes y agentes citotóxicos) puede que no desarrollen una respuesta óptima a la inmunización activa con Trumenba.

Vía de Administración:

Solamente para inyección intramuscular. El lugar de preferencia para la inyección es el músculo deltoides en la parte superior del brazo.

Se deben utilizar jeringas y lugares de inyección diferentes si se administra más de una vacuna al mismo tiempo.

Dosificación y Grupo etario:

Cronograma estándar para la inmunización de rutina: 2 dosis (0,5 mL cada una) administradas la primera después de los 10 años y la segunda 6 meses después de la primera.

Cronograma para individuos con mayor riesgo de manifestar enfermedad meningocócica invasiva: 2 dosis (0,5 mL cada una) administradas con al menos 1 mes de diferencia, seguidas por una tercera dosis al menos 4 meses después de la segunda dosis.

Población Pediátrica

No se estableció la seguridad ni la eficacia de Trumenba en niños menores de 10 años de edad.

Ancianos

No se estudió Trumenba en ancianos mayores de 65 años de edad.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 18.1.1.0.N20

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

La Sala considera, que el interesado deberá presentar junto con la solicitud de Registro Sanitario, como parte del Plan de Gestión de Riesgos “como va a

implementar un plan de vigilancia robusto para evaluar la efectividad de la vacuna” como lo describe en el dossier.

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.

3.1.3.2. OFTINAL

Expediente : 20106504
 Radicado : 2016029193 / 2016144052
 Fecha : 12/10/2016
 Interesado : Laboratorio Lafranco S.A.S
 Fabricante : Intas Pharmaceuticals Limited

Composición: Cada vial contiene 0.23 mL de la solución, equivalentes a 2.3 mg de ranibizumab (10 mg / mL).

Forma farmacéutica: Solución para inyección intravitrea

Indicaciones:

- Tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular (exudativa).
- Tratamiento de la disfunción visual debida a edema macular diabético (EMD).
- Tratamiento de la disfunción visual debida a edema macular secundario a oclusión de la vena central de la retina (OVCR) de tipo no isquémico.
- Tratamiento de la disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP).

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes conocidos o sospechados de alergia a Ranibizumab, o a cualquier otro componente de la formulación. También está contraindicado en pacientes con diagnóstico confirmado o presuntivo de infecciones oculares o perioculares. Tampoco se debe usar en pacientes con inflamación ocular activa.

Precauciones y advertencias:

- Antes de la administración de Oftinal se debe comprobar visualmente la ausencia de partículas y decoloración.
- Las inyecciones intravitreas se han asociado con endooftalmitis, inflamación intraocular, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarros retinianos y catarata traumática iatrogénica. Por ello se deben emplear adecuadamente las técnicas

asépticas de inyección. Siempre se debe vigilar al paciente tratado con Oftinal, durante la semana posterior al tratamiento, con el fin de instaurar un manejo adecuado y oportuno en caso de infección. Igualmente, se deberá instruir a los pacientes sobre la necesidad de comunicar inmediatamente cualquier síntoma que sugiera endoftalmitis o cualquiera de los acontecimientos mencionados anteriormente.

- Se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular, durante los primeros sesenta (60) minutos después de aplicado el tratamiento con Ranibizumab. También se han descrito aumentos sostenidos de la presión intraocular. Por estas razones siempre se deben vigilar la presión intraocular y la perfusión de la papila del nervio óptico y en los casos en que proceda, se administre el tratamiento pertinente.
- Existe el riesgo de que se produzcan episodios tromboembólicos arteriales tras la administración intravítrea de inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). La frecuencia de accidentes cerebrovasculares ha sido numéricamente superior entre los pacientes que han sido tratados con 0.5 mg de Ranibizumab, en comparación con aquellos que han recibido dosificaciones de 0.3 mg del mismo principio activo o en los controles, pero con valores cuyas diferencias no han sido significativas. En los pacientes con factores de riesgo para desarrollar un accidente cerebrovascular o un accidente isquémico transitorio, el médico debe valorar detenidamente si el tratamiento con Oftinal es adecuado y si los beneficios previstos justifican los riesgos.
- Oftinal no se debe administrar en forma concomitante con otros medicamentos clasificados como Anti-VEGF.
- El tratamiento bilateral con Ranibizumab, incluyendo aquel que se hace en el mismo día, hasta la fecha no ha demostrado que se asocie a un incremento en la incidencia de reacciones adversas sistémicas.
- Oftinal es un medicamento biotecnológico, es decir una proteína con actividad terapéutica. Como todas las proteínas terapéuticas, Oftinal tiene capacidad inmunogénica. Dado que en sujetos con EMD existe un potencial para una exposición sistémica incrementada, no puede excluirse un mayor riesgo para desarrollar hipersensibilidad en esta población de pacientes. También se deberá instruir a los pacientes sobre la necesidad de notificar si la inflamación intraocular incrementa en su gravedad, lo que puede ser un signo clínico atribuible a la formación de anticuerpos intraoculares.
- Hasta la fecha no existen datos acerca del uso de Ranibizumab en pacientes con infecciones sistémicas activas.
- Hasta la fecha no existen datos acerca del uso de Ranibizumab en pacientes con trastornos oculares concurrentes, tales como desprendimiento de la retina o agujeros maculares.
- Hasta la fecha no existen datos acerca del uso de Ranibizumab en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, por las características farmacológicas de

Ranibizumab, este tipo de población no requiere ninguna consideración especial durante el tiempo de tratamiento.

- Pacientes con edad avanzada o insuficiencia renal, no requieren ningún tipo de ajuste de la dosis de Ranibizumab.
- Hasta la fecha no se ha establecido la eficacia y seguridad de Ranibizumab en población infantil y adolescente menor de 18 años.
- Hasta la fecha, la experiencia de tratamiento con Ranibizumab de pacientes con episodios anteriores de OVR, así como la derivada del manejo de la ORVR y la OCVR de tipo isquémico es limitada. No se recomienda el tratamiento con Oftinal en pacientes con OVR que presenten signos clínicos de pérdida isquémica e irreversible de la función visual.
- Oftinal no debe usarse en el embarazo, a menos que según el criterio médico, los beneficios potenciales superen ampliamente los riesgos inherentes al tratamiento y los potenciales para el feto. A la fecha no existe evidencia del efecto que puede tener la exposición a Ranibizumab durante el embarazo. Los estudios en modelos animales no sugieren efectos perjudiciales sobre el desarrollo del embrión o el feto. En aquellas mujeres que deseen quedar en embarazo y hayan recibido tratamiento con Oftinal, se recomienda un intervalo no menor a tres meses, entre la última dosis de Oftinal y el inicio de la búsqueda de concepción. Se recomienda que las mujeres en edad fértil usen un método anticonceptivo eficaz, durante el tiempo de tratamiento con Oftinal.
- Hasta la fecha no existen datos acerca de la excreción de Ranibizumab en la leche materna. No se recomienda el uso de Oftinal durante la lactancia.
- Después del tratamiento con Ranibizumab, los pacientes pueden presentar trastornos visuales transitorios que sin embargo, pueden afectar la capacidad para conducir o utilizar maquinaria. No se recomienda el reinicio de este tipo de actividades, mientras los trastornos visuales transitorios secundarios al medicamento se hallen presentes.
- El tratamiento con Oftinal deberá aplazarse y no reanudarse antes del siguiente tratamiento programado, si se llegase a presentar cualesquiera de las siguientes condiciones: a) Una disminución en la agudeza visual mejor corregida (AVMC) de ≥ 30 letras comparado con la última evaluación de la agudeza visual; b) una presión intraocular de ≥ 30 mmHg; c) una rotura retiniana; d) una hemorragia subretiniana que afecte al centro de la fóvea o si el tamaño de la hemorragia es $\geq 50\%$ del área total de la lesión; e) cirugía intraocular realizada en los 28 días previos o prevista durante los 28 días posteriores.
- El tratamiento con Oftinal deberá interrumpirse en pacientes con desprendimiento regmatógeno de la retina o agujeros maculares estadio 3 o 4.

Reacciones adversas:

La mayoría de las reacciones adversas que se pueden presentar tras la administración de Ranibizumab han estado relacionadas con el procedimiento de inyección intravítrea, siendo las más frecuentemente reportadas el dolor ocular, hiperemia ocular, aumento de

la presión intraocular, vitritis, desprendimiento del vítreo, hemorragia retiniana, alteración visual, presencia de partículas flotantes en el vítreo, hemorragia conjuntival, la irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, aumento del lagrimeo, la blefaritis, el ojo seco y prurito ocular.

Otras reacciones adversas no oculares que eventualmente se pueden observar en forma frecuente son cefalea, nasofaringitis y artralgia.

De acuerdo a la frecuencia, el siguiente es el listado de reacciones adversas que se pueden asociar al uso de Ranibizumab:

a. Muy frecuentes ($> 1/10$): Inflamación intraocular, vitritis, desprendimiento del vítreo, hemorragia retiniana, trastorno visual, dolor ocular, cuerpos flotantes en vítreo, hemorragia conjuntival, irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, aumento del lagrimeo, blefaritis, sequedad ocular, hiperemia ocular, prurito ocular, aumento de la presión intraocular, nasofaringitis, cefalea y artralgias.

b. Frecuentes ($> 1/100 < 1/10$): Degeneración retiniana, trastorno retiniano, desprendimiento de retina, desgarro retiniano, desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina, desgarro del epitelio pigmentario de la retina, descenso de la agudeza visual, hemorragias vítreas, trastornos del vítreo, uveítis, iritis, iridociclitis, catarata, catarata subcapsular, opacificación de la capsula posterior, queratitis punteada, abrasión corneal, exudado proteínico en la cámara anterior, visión borrosa, hemorragia en el punto de inyección, hemorragia ocular, conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, secreción ocular, fotopsias, fotofobia, molestias oculares, edema palpebral, dolor palpebral, hiperemia conjuntival, accidente cerebrovascular, infección urinaria, anemia, ansiedad, tos, náuseas y reacciones de hipersensibilidad manifiestas por erupción o eritema cutáneos, prurito o urticaria.

Poco frecuentes ($> 1/1000 < 1/100$): Ceguera, endoofalmitis, hipopión, hipema, queratopatía, sinequias iridianas, depósitos corneales, edema corneal, estrías corneales, dolor o irritación en el punto de inyección, sensación anormal en el ojo e irritación palpebral

Interacciones:

A la fecha, no existen datos acerca de la interacción farmacológica de Ranibizumab con otros medicamentos.

En ensayos clínicos con pacientes con Degeneración macular asociada a la edad (DMAE), Ranibizumab se ha utilizado como tratamiento concomitante a terapia fotodinámica con Verteporfina.

Ranibizumab se ha utilizado junto con fotocoagulación con láser en ensayos clínicos controlados. Si se va a utilizar una terapia combinada de Ranibizumab y fotocoagulación con láser en el mismo día, Oftinal se debe administrar treinta (30) minutos después del procedimiento de fotocoagulación. Oftinal también se puede utilizar en pacientes con el antecedente de un tratamiento previo de fotocoagulación con láser.

Vía de administración: Solución para inyección intravítrea

Dosificación y Grupo Etario:

Posología:

El vial de Oftinal es para un único uso. La dosis recomendada de Oftinal es de 0.5 mg, equivalentes a 0.05 mL de la solución, administrados como una única inyección intravítrea. El intervalo entre dosificaciones subsecuentes no debe ser menor a cuatro (4) semanas.

La posología recomendada de Oftinal según la indicación terapéutica es la siguiente:

1. Disfunción visual debida a Degeneración macular asociada a la edad (DMAE), Edema macular diabético (EMD) y/o Edema macular secundario a Oclusión de la vena central de la Retina (OVCR)

- La agudeza visual del paciente, se debe evaluar periódicamente con una frecuencia mensual.
- El tratamiento con Oftinal se administra una (1) vez al mes; el tratamiento se debe mantener hasta que el paciente alcance su máxima agudeza visual; la máxima agudeza visual será confirmada mediante la obtención de un valor estable en tres (3) evaluaciones mensuales consecutivas que se hayan realizado durante el tiempo de tratamiento con Oftinal.
- En pacientes que ya hubieran alcanzado su máxima agudeza visual, el tratamiento con Oftinal se deberá reiniciar con periodicidad mensual, si se comprueba pérdida de la agudeza visual; este nuevo esquema de manejo se debe mantener, hasta confirmar la estabilidad de los valores de la agudeza visual, durante tres (3) evaluaciones mensuales consecutivas.
- Terapia combinada con fotocoagulación con láser: Ranibizumab se ha utilizado junto con fotocoagulación con láser en ensayos clínicos controlados. Si se va a utilizar una terapia combinada de Ranibizumab y fotocoagulación con láser en el mismo día, Oftinal se debe administrar treinta (30) minutos después del procedimiento de fotocoagulación. Oftinal también se puede utilizar en pacientes con el antecedente de un tratamiento previo de fotocoagulación con láser.
- Tratamiento combinado con Terapia fotodinámica con Verteporfina: Ranibizumab se ha utilizado junto con Verteporfina en ensayos clínicos controlados para el manejo de la Degeneración macular asociada a la edad, sin que se hayan encontrado diferencias

estadísticamente significativas a favor del tratamiento conjunto, en comparación con Ranibizumab administrado como monoterapia.

2. Disfunción visual debida a neovascularización coroidea secundaria a Miopía patológica

- La frecuencia y periodicidad del tratamiento, será determinada por el médico tratante de acuerdo al cuadro clínico del paciente.
- El tratamiento con Oftinal se debe iniciar con una sola inyección. El tratamiento se prolongará, si se evidencian signos de actividad de la enfermedad durante el tiempo de seguimiento.

Grupo etario:

Hombres y mujeres mayores de 18 años.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016009786 emitido mediante Acta No. 18 de 2016, numeral 3.1.3.17 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 18 de 2016, numeral 3.1.3.17., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición: Cada vial contiene 0.23 mL de la solución, equivalentes a 2.3 mg de ranibizumab (10 mg / mL).

Forma farmacéutica: Solución para inyección intravitrea

Indicaciones:

- Tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular (exudativa).
- Tratamiento de la disfunción visual debida a edema macular diabético (EMD).
- Tratamiento de la disfunción visual debida a edema macular secundario a oclusión de la vena central de la retina (OVCR) (oclusión de rama venosa retiniana -ORVR- u oclusión de la vena central de la retina -OVCR-).
- Tratamiento de la disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP).

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes conocidos o sospechados de alergia a Ranibizumab, o a cualquier otro componente de la formulación. También está contraindicado en pacientes con diagnóstico confirmado o presuntivo de infecciones oculares o perioculares. Tampoco se debe usar en pacientes con inflamación ocular activa.

Precauciones y advertencias:

- Antes de la administración de Oftinal se debe comprobar visualmente la ausencia de partículas y decoloración.
- Las inyecciones intravitreas se han asociado con endooftalmitis, inflamación intraocular, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarros retinianos y catarata traumática iatrogénica. Por ello se deben emplear adecuadamente las técnicas asépticas de inyección. Siempre se debe vigilar al paciente tratado con Oftinal, durante la semana posterior al tratamiento, con el fin de instaurar un manejo adecuado y oportuno en caso de infección. Igualmente, se deberá instruir a los pacientes sobre la necesidad de comunicar inmediatamente cualquier síntoma que sugiera endooftalmitis o cualquiera de los acontecimientos mencionados anteriormente.
- Se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular, durante los primeros sesenta (60) minutos después de aplicado el tratamiento con Ranibizumab. También se han descrito aumentos sostenidos de la presión intraocular. Por estas razones siempre se deben vigilar la presión intraocular y la perfusión de la papila del nervio óptico y en los casos en que proceda, se administre el tratamiento pertinente.
- Existe el riesgo de que se produzcan episodios tromboembólicos arteriales tras la administración intravitrea de inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). La frecuencia de accidentes cerebrovasculares ha sido numéricamente superior entre los pacientes que han sido tratados con 0.5 mg de Ranibizumab, en comparación con aquellos que han recibido dosificaciones de 0.3 mg del mismo principio activo o en los controles, pero con valores cuyas diferencias no han sido significativas. En los pacientes con factores de riesgo para desarrollar un accidente cerebrovascular o un accidente isquémico transitorio, el médico debe valorar detenidamente si el tratamiento con Oftinal es adecuado y si los beneficios previstos justifican los riesgos.
- Oftinal no se debe administrar en forma concomitante con otros medicamentos clasificados como Anti-VEGF.
- El tratamiento bilateral con Ranibizumab, incluyendo aquel que se hace en el mismo día, hasta la fecha no ha demostrado que se asocie a un incremento en la incidencia de reacciones adversas sistémicas.

- **Oftinal es un medicamento biotecnológico, es decir una proteína con actividad terapéutica. Como todas las proteínas terapéuticas, Oftinal tiene capacidad inmunogénica. Dado que en sujetos con EMD existe un potencial para una exposición sistémica incrementada, no puede excluirse un mayor riesgo para desarrollar hipersensibilidad en esta población de pacientes. También se deberá instruir a los pacientes sobre la necesidad de notificar si la inflamación intraocular incrementa en su gravedad, lo que puede ser un signo clínico atribuible a la formación de anticuerpos intraoculares.**
- **Hasta la fecha no existen datos acerca del uso de Ranibizumab en pacientes con infecciones sistémicas activas.**
- **Hasta la fecha no existen datos acerca del uso de Ranibizumab en pacientes con trastornos oculares concurrentes, tales como desprendimiento de la retina o agujeros maculares.**
- **Hasta la fecha no existen datos acerca del uso de Ranibizumab en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, por las características farmacológicas de Ranibizumab, este tipo de población no requiere ninguna consideración especial durante el tiempo de tratamiento.**
- **Pacientes con edad avanzada o insuficiencia renal, no requieren ningún tipo de ajuste de la dosis de Ranibizumab.**
- **Hasta la fecha no se ha establecido la eficacia y seguridad de Ranibizumab en población infantil y adolescente menor de 18 años.**
- **Hasta la fecha, la experiencia de tratamiento con Ranibizumab de pacientes con episodios anteriores de OVR, así como la derivada del manejo de la ORVR y la OCVR de tipo isquémico es limitada. No se recomienda el tratamiento con Oftinal en pacientes con OVR que presenten signos clínicos de pérdida isquémica e irreversible de la función visual.**
- **Oftinal no debe usarse en el embarazo, a menos que según el criterio médico, los beneficios potenciales superen ampliamente los riesgos inherentes al tratamiento y los potenciales para el feto. A la fecha no existe evidencia del efecto que puede tener la exposición a Ranibizumab durante el embarazo. Los estudios en modelos animales no sugieren efectos perjudiciales sobre el desarrollo del embrión o el feto. En aquellas mujeres que deseen quedar en embarazo y hayan recibido tratamiento con Oftinal, se recomienda un intervalo no menor a tres meses, entre la última dosis de Oftinal y el inicio de la búsqueda de concepción. Se recomienda que las mujeres en edad fértil usen un método anticonceptivo eficaz, durante el tiempo de tratamiento con Oftinal.**
- **Hasta la fecha no existen datos acerca de la excreción de Ranibizumab en la leche materna. No se recomienda el uso de Oftinal durante la lactancia.**
- **Después del tratamiento con Ranibizumab, los pacientes pueden presentar trastornos visuales transitorios que sin embargo, pueden afectar la capacidad para conducir o utilizar maquinaria. No se recomienda el reinicio de este tipo**

de actividades, mientras los trastornos visuales transitorios secundarios al medicamento se hallen presentes.

- El tratamiento con Oftinal deberá aplazarse y no reanudarse antes del siguiente tratamiento programado, si se llegase a presentar cualesquiera de las siguientes condiciones: a) Una disminución en la agudeza visual mejor corregida (AVMC) de ≥ 30 letras comparado con la última evaluación de la agudeza visual; b) una presión intraocular de ≥ 30 mmHg; c) una rotura retiniana; d) una hemorragia subretiniana que afecte al centro de la fovea o si el tamaño de la hemorragia es $\geq 50\%$ del área total de la lesión; e) cirugía intraocular realizada en los 28 días previos o prevista durante los 28 días posteriores.
- El tratamiento con Oftinal deberá interrumpirse en pacientes con desprendimiento regmatógeno de la retina o agujeros maculares estadio 3 o 4.
- Tampoco existe experiencia en el tratamiento con ranibizumab en pacientes diabéticos con un HbA1c por encima del 12% e hipertensión no controlada. El médico debe tener en cuenta esta falta de información al tratar a tales pacientes

Reacciones adversas:

La mayoría de las reacciones adversas que se pueden presentar tras la administración de Ranibizumab han estado relacionadas con el procedimiento de inyección intravítrea, siendo las más frecuentemente reportadas el dolor ocular, hiperemia ocular, aumento de la presión intraocular, vitritis, desprendimiento del vítreo, hemorragia retiniana, alteración visual, presencia de partículas flotantes en el vítreo, hemorragia conjuntival, la irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, aumento del lagrimeo, la blefaritis, el ojo seco y prurito ocular.

Otras reacciones adversas no oculares que eventualmente se pueden observar en forma frecuente son cefalea, nasofaringitis y artralgia.

De acuerdo a la frecuencia, el siguiente es el listado de reacciones adversas que se pueden asociar al uso de Ranibizumab:

- Muy frecuentes ($> 1/10$): Inflamación intraocular, vitritis, desprendimiento del vítreo, hemorragia retiniana, trastorno visual, dolor ocular, cuerpos flotantes en vítreo, hemorragia conjuntival, irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, aumento del lagrimeo, blefaritis, sequedad ocular, hiperemia ocular, prurito ocular, aumento de la presión intraocular, nasofaringitis, cefalea y artralgias.
- Frecuentes ($> 1/100 < 1/10$): Degeneración retiniana, trastorno retiniano, desprendimiento de retina, desgarro retiniano, desprendimiento del epitelio

pigmentario de la retina, desgarro del epitelio pigmentario de la retina, descenso de la agudeza visual, hemorragias vítreas, trastornos del vítreo, uveítis, iritis, iridociclitis, catarata, catarata subcapsular, opacificación de la capsula posterior, queratitis punteada, abrasión corneal, exudado proteínico en la cámara anterior, visión borrosa, hemorragia en el punto de inyección, hemorragia ocular, conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, secreción ocular, fotopsias, fotofobia, molestias oculares, edema palpebral, dolor palpebral, hiperemia conjuntival, accidente cerebrovascular, infección urinaria, anemia, ansiedad, tos, náuseas y reacciones de hipersensibilidad manifiestas por erupción o eritema cutáneos, prurito o urticaria.

Poco frecuentes (> 1/1000 < 1/100): Ceguera, endooftalmitis, hipopión, hipema, queratopatía, sinequias iridianas, depósitos corneales, edema corneal, estrías corneales, dolor o irritación en el punto de inyección, sensación anormal en el ojo e irritación palpebral

Interacciones:

A la fecha, no existen datos acerca de la interacción farmacológica de Ranibizumab con otros medicamentos.

En ensayos clínicos con pacientes con Degeneración macular asociada a la edad (DMAE), Ranibizumab se ha utilizado como tratamiento concomitante a terapia fotodinámica con Verteporfina.

Ranibizumab se ha utilizado junto con fotocoagulación con láser en ensayos clínicos controlados. Si se va a utilizar una terapia combinada de Ranibizumab y fotocoagulación con láser en el mismo día, Oftinal se debe administrar treinta (30) minutos después del procedimiento de fotocoagulación. Oftinal también se puede utilizar en pacientes con el antecedente de un tratamiento previo de fotocoagulación con láser.

Vía de administración: Solución para inyección intravítrea

Dosificación y Grupo Etario:

Posología:

El vial de Oftinal es para un único uso. La dosis recomendada de Oftinal es de 0.5 mg, equivalentes a 0.05 mL de la solución, administrados como una única inyección intravítrea. El intervalo entre dosificaciones subsecuentes no debe ser menor a cuatro (4) semanas.

La posología recomendada de Oftinal según la indicación terapéutica es la siguiente:

1. Disfunción visual debida a Degeneración macular asociada a la edad (DMAE), Edema macular diabético (EMD) y/o Edema macular secundario a Oclusión de la vena central de la Retina (OVCR)

- La agudeza visual del paciente, se debe evaluar periódicamente con una frecuencia mensual.
- El tratamiento con Oftinal se administra una (1) vez al mes; el tratamiento se debe mantener hasta que el paciente alcance su máxima agudeza visual; la máxima agudeza visual será confirmada mediante la obtención de un valor estable en tres (3) evaluaciones mensuales consecutivas que se hayan realizado durante el tiempo de tratamiento con Oftinal.
- En pacientes que ya hubieran alcanzado su máxima agudeza visual, el tratamiento con Oftinal se deberá reiniciar con periodicidad mensual, si se comprueba pérdida de la agudeza visual; este nuevo esquema de manejo se debe mantener, hasta confirmar la estabilidad de los valores de la agudeza visual, durante tres (3) evaluaciones mensuales consecutivas.
- Terapia combinada con fotocoagulación con láser: Ranibizumab se ha utilizado junto con fotocoagulación con láser en ensayos clínicos controlados. Si se va a utilizar una terapia combinada de Ranibizumab y fotocoagulación con láser en el mismo día, Oftinal se debe administrar treinta (30) minutos después del procedimiento de fotocoagulación. Oftinal también se puede utilizar en pacientes con el antecedente de un tratamiento previo de fotocoagulación con láser.
- Tratamiento combinado con Terapia fotodinámica con Verteporfina: Ranibizumab se ha utilizado junto con Verteporfina en ensayos clínicos controlados para el manejo de la Degeneración macular asociada a la edad, sin que se hayan encontrado diferencias estadísticamente significativas a favor del tratamiento conjunto, en comparación con Ranibizumab administrado como monoterapia.

2. Disfunción visual debida a neovascularización coroidea secundaria a Miopía patológica

- La frecuencia y periodicidad del tratamiento, será determinada por el médico tratante de acuerdo al cuadro clínico del paciente.
- El tratamiento con Oftinal se debe iniciar con una sola inyección. El tratamiento se prolongará, si se evidencian signos de actividad de la enfermedad durante el tiempo de seguimiento.

Grupo etario:

Hombres y mujeres mayores de 18 años.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma farmacológica: 11.3.14.0.N10

Adicionalmente, teniendo en cuenta la vía de administración del medicamento y la venta exclusiva bajo fórmula médica, el titular debe allegar junto con la solicitud de Registro Sanitario a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales - Farmacovigilancia, las estrategias educativas que realizará al profesional de la salud que utilice el medicamento y a los pacientes en los cuales se administre. Así mismo, se debe remitir al grupo de farmacovigilancia el informe del avance del estudio de seguridad fase IV propuesto por el titular dentro del documento, en los informes de seguridad (PSUR/PBRER) generados por el titular, así como la monitorización de la disminución en la frecuencia del riesgo. De ser aprobada la comercialización del producto, estos informes deberán allegarse conforme los tiempos establecidos de presentación, en normas ICH.

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. AMGEVITA 40 mg/0.8 mL
AMGEVITA 20 mg/0.4 mL**

Expediente : 20108486
 Radicado : 2016053525 / 2016173000
 Fecha : 01/12/2016
 Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.
 Fabricante : Amgen Manufacturing Limited

Composición:

Cada 0.8 mL de solución contiene 40 mg de adalimumab. (50 mg/mL).
 Cada 0.4 mL de solución contiene 20 mg de adalimumab. (50 mg/mL).

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea

Indicaciones:

Adultos:

Artritis reumatoide: Amgevita está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide (AR) moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME). Amgevita puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME.

Artritis temprana:

Espondilitis anquilosante: Amgevita está indicado para el tratamiento de espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA). Amgevita está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa (EA), no radiográfica, quienes tienen respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.

Psoriasis en placa: Amgevita está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa.

Artritis psoriática: Amgevita está indicado para inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes con artritis psoriática (APs).

Enfermedad de crohn: Amgevita está indicado en pacientes con enfermedad de crohn (EC) que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab.

Adalimumab ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de crohn moderada a severa ileocólica. Adalimumab induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de crohn moderada a severa, reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de crohn.

Colitis ulcerativa: Amgevita está indicado para el tratamiento de 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 quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Pediatría:

Artritis idiopática juvenil poliarticular: Amgevita está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (*PJIA*, por sus siglas en inglés) activa,

de moderada a severa, en pacientes de 4 años de edad y mayores. Amgevita puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Enfermedad de crohn: Amgevita está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Psoriasis en placa en pediatría: Amgevita está indicado para el tratamiento de psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes con un peso de 47 kg y mayor, que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

Contraindicaciones: No se debe administrar Amgevita a pacientes con hipersensibilidad conocida a Amgevita o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Infecciones serias debidas a infecciones bacterianas, micobacterianas, micóticas invasivas (histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, aspergilosis, coccidioidomicosis), virales, por parásitos u otras infecciones oportunistas, han sido reportadas en pacientes que reciben agentes bloqueadores del Factor de Necrosis Tumoral (TNF). También se ha reportado sepsis, casos raros de tuberculosis, candidiasis, listeriosis, legionelosis y neumocistis con el uso de los antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab. Otras infecciones serias observadas en ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han reportado hospitalizaciones o resultados fatales asociados con infecciones. Muchas de las infecciones serias han ocurrido en pacientes bajo tratamiento concomitante con agentes inmunosupresores que, junto con su enfermedad subyacente, pudieron haberlos predispuesto a las infecciones.

El tratamiento con Amgevita no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Los pacientes que hayan estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que hayan viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o endémicas para enfermedades micóticas, tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, se debe considerar el riesgo y los beneficios del tratamiento con Amgevita antes de comenzar la terapia.

Como ocurre con otros antagonistas del TNF, los pacientes deberán ser estrechamente controlados por infecciones, incluyendo la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con Amgevita.

Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Amgevita en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Los bloqueadores del TNF pueden disminuir la capacidad del sistema inmunológico para combatir infecciones.

Los pacientes deben informar a su Médico si están siendo tratados por alguna infección o si presentan infecciones recurrentes.

Los pacientes deben contactar a su Médico si tienen dudas o inquietudes respecto a las consecuencias del uso de los bloqueadores del *TNF*.

Antes de iniciar la terapia con Amgevita, todos los pacientes deben ser evaluados por infección de tuberculosis tanto activa e inactiva (“latente”).

Los pacientes están en riesgo de histoplasmosis y de otras infecciones micóticas invasivas y por lo tanto los médicos deben considerar un tratamiento antimicótico empírico hasta que el o los patógenos sean identificados.

La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con adalimumab fue más alta que para los individuos menores de 65 años de edad.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos en artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante enfermedad de crohn, colitis ulcerativa y psoriasis

Adalimumab fue estudiado en 8,152 pacientes en ensayos controlados, pivotaes y de etiqueta abierta hasta por 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron pacientes con artritis reumatoide con la enfermedad de corto y largo plazo, pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, así como artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de crohn, colitis ulcerativa y psoriasis. Los datos presentados a continuación se basan en estudios pivotaes, controlados, con 5,312 pacientes que recibieron adalimumab y 3,133 pacientes que recibieron placebo o el comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que discontinuó el tratamiento debido a reacciones adversas durante la porción controlada, doble ciega de los estudios pivotaes fue 6.1% para pacientes tratados con adalimumab y de 5.8% para pacientes tratados con el control.

Puede esperarse que aproximadamente el 14% de los pacientes experimenten reacciones en el sitio de la inyección, con base en los eventos adversos más comunes en los estudios clínicos controlados con adalimumab.

En la Tabla 1 se muestran los eventos adversos relacionados con adalimumab al menos como posible causalidad, tanto clínicos como de laboratorio, por sistema/órgano y frecuencia (muy común: $\geq 1/10$; común: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco común: $\geq 1/1,000$ a $< 1/100$; raro: $\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$). Se incluyó la frecuencia más alta observada entre las diferentes indicaciones. Un asterisco (*) aparece en la columna de sistema/órgano si se ha encontrado información adicional en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas.

Tabla 1. Reacciones adversas en estudios clínicos

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones*	Muy común	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes viral).
	Común	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis e influenza), infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y de tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infecciones del oído, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones de los dientes), infecciones del tracto reproductivo (incluyendo Infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones micóticas, infecciones articulares.
	Poco común	Infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidioidomicosis, histoplasmosis e infección por micobacterium avium complex), infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oculares e infecciones bacterianas.
Neoplasias benignas, malignas y no específicas (Incluyendo quistes y pólipos)*	Común	Neoplasia benigna, cáncer de piel excluyendo melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas).
	Poco común	Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia de pulmón y neoplasia de tiroides), melanoma**.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy común	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), anemia.
	Común	Trombocitopenia, leucocitosis.
	Poco común	Púrpura trombocitopénica idiopática.
	Raro	Pancitopenia.
Trastornos del sistema inmune*	Común	Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional).

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy común	Incremento de los lípidos.
	Común	Hipopotasemia, elevación del ácido úrico, sodio sanguíneo anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, deshidratación.
Trastornos psiquiátricos	Común	Alteraciones del humor (incluyendo depresión), ansiedad, insomnio.
Trastornos del sistema nervioso*	Muy común	Cefalea.
	Común	Parestesias (incluyendo hipoestesia), migraña, compresión de la raíz nerviosa.
	Poco común	Tremor, neuropatía.
	Raro	Esclerosis múltiple.
Trastornos oculares	Común	Alteraciones visuales, conjuntivitis, blefaritis, edema ocular.
	Poco común	Diplopía.
Trastornos del oído y del laberinto	Común	Vértigo.
	Poco común	Sordera, tinitus.
Trastornos cardiacos*	Común	Taquicardia.
	Poco común	Arritmias, insuficiencia cardiaca congestiva.
	Raro	Paro cardiaco.
Trastornos vasculares	Común	Hipertensión, rubor, hematoma.
	Poco común	Oclusión arteria vascular, tromboflebitis, aneurisma aórtico.
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino*	Común	Tos, asma, disnea.
	Poco común	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Dolor abdominal, náuseas y vómitos.
	Común	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome de Sicca.
	Poco común	Pancreatitis, disfagia, edema facial.
Trastornos hepato biliares*	Muy común	Elevación de las enzimas hepáticas.
	Poco común	Colecistitis y colelitiasis, bilirrubina elevada, esteatosis hepática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Erupción (incluyendo erupción exfoliativa).
	Común	Prurito, urticaria, sufusión hemorrágica (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eczema), onicoclasia, hiperhidrosis.
	Poco común	Sudoración nocturna, cicatrices.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy común	Dolor musculoesquelético.
	Común	Espasmos musculares (incluyendo incremento de creatina fosfoquinasa en sangre).
	Poco común	Rabdomiólisis, lupus eritematoso sistémico.
Trastornos renales urinarios	Común	Hematuria, insuficiencia renal.
	Poco común	Nocturia.
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Poco común	Disfunción eréctil.
	Muy común	Reacción en el sitio de la inyección (incluyendo eritema en el sitio de la inyección).

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración*	Común	Dolor en el pecho, edema.
	Poco común	Inflamación.
Investigaciones	Común	Trastornos de la coagulación y hemorragias (incluyendo prolongación en el tiempo parcial de tromboplastina activada), pruebas positivas de autoanticuerpos (incluyendo el anticuerpo del ADN de doble cadena), elevación de lactato deshidrogenasa en sangre.
Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Común	Alteraciones de la cicatrización.

* Para información adicional ver Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas.

** Incluye estudios de extensión de etiqueta abierta.

Población pediátrica: En general, las reacciones adversas en los pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a las observadas en los pacientes adultos.

Reacciones en el sitio de la inyección: En los ensayos pivotaes controlados en adultos y niños, 13.6% tratados con adalimumab presentaron reacciones en el sitio de la inyección (eritema y/o prurito, hemorragia, dolor o inflamación) en comparación con 7.6% de los pacientes que recibieron el tratamiento control. La mayoría de estas reacciones en el sitio de la inyección se describieron como leves y generalmente no necesitaron la discontinuación del fármaco.

Infecciones: En los ensayos pivotaes controlados en adultos y niños, la tasa de infección fue de 1.52 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 1.45 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. La incidencia de infecciones serias fue de 0.04 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 0.03 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. Las infecciones consistieron principalmente de nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuó el tratamiento con adalimumab después que se resolviera la infección.

En los estudios abiertos y controlados con adalimumab en adultos y niños, se reportaron infecciones serias (incluyendo infecciones fatales que ocurrieron raramente) que incluyen reportes de tuberculosis (incluyendo el área miliar y extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (p. ej., histoplasmosis diseminada, neumonía por *Pneumocystis carinii*, aspergilosis y listeriosis).

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos: No se observaron neoplasias en 203 pacientes entre 2 y 17 años de edad con una exposición de 605.3 pacientes-año durante ensayos con adalimumab realizado en pacientes con artritis idiopática juvenil.

Además, no se observaron neoplasias en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 258.9 pacientes-año durante un ensayo con adalimumab realizado en pacientes con enfermedad de crohn.

Durante las partes controladas de los ensayos pivotaes con adalimumab en adultos, con una duración de 12 semanas como mínimo, en pacientes con artritis reumatoide activa, moderada a severa, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de crohn, colitis ulcerativa y psoriasis, se observaron neoplasias distintas de linfoma y cáncer de piel del tipo no melanoma, en una tasa (intervalo de confianza (IC) del 95%) de 6.0 (3.7, 9.8) por 1,000 pacientes-año entre 4,622 pacientes tratados con adalimumab versus una tasa de 5.1 (2.4, 10.7) por 1,000 paciente-año entre 2,828 pacientes tratados con el control (la mediana de la duración del tratamiento fue de 5.1 meses para los pacientes tratados con adalimumab y de 4.0 meses para los pacientes tratados con control).

La tasa (intervalo de confianza del 95%) de cáncer de piel del tipo no melanoma fue de 9.7 (6.6, 14.3) por 1,000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y 5.1 (2.4, 10.7) por 1,000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control. De estos tipos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas ocurrió a una tasa (intervalo de confianza de 95%) de 2.6 (1.2, 5.5) por 1,000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0.7 (0.1, 5.2) por 1,000 paciente-año en los pacientes tratados con el control.

La tasa de linfomas (intervalo de confianza del 95%) fue de 0.7 (0.2, 3.0) por 1,000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 1.5 (0.4, 5.9) por 1,000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control.

La tasa observada de neoplasias, aparte de linfoma y tipos de cáncer de piel tipo no melanoma, es de aproximadamente 8.8 por 1,000 paciente-año en la porción controlada de los ensayos clínicos y en los estudios de extensión de etiqueta abierta en curso y completados. La tasa observada de cáncer de piel del tipo no melanoma es aproximadamente 10.3 por 1,000 paciente-año y la tasa observada de linfomas es de aproximadamente 1.4 por 1,000 paciente-año. La mediana de la duración de estos estudios es aproximadamente 3.4 años e incluyó 5,727 pacientes quienes recibían adalimumab al menos por 1 año o quienes desarrollaron una neoplasia dentro del año de haber iniciado terapia, representando 24,568 paciente-año de terapia.

Autoanticuerpos: Se obtuvieron muestras séricas de los pacientes para evaluar los autoanticuerpos en distintos puntos de tiempo en los estudios I-V de AR. En estos ensayos adecuados y bien controlados, el 11.9% de los pacientes tratados con

adalimumab y el 8.1% de los pacientes tratados con el placebo y con el control activo que tenían títulos de anticuerpos antinucleares basales negativos reportaron título positivo en la semana 24.

Dos de los 3,989 pacientes tratados con adalimumab en todos los estudios AR, AP y EA, desarrollaron signos clínicos indicativos de síndrome similar al lupus de nueva aparición. Los pacientes mejoraron después de la interrupción del tratamiento. Ninguno de los pacientes desarrolló nefritis por lupus ni síntomas sobre el sistema nervioso central. Se desconoce el impacto del tratamiento con adalimumab a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Psoriasis: Aparición y empeoramiento. Se han reportado casos de psoriasis de nueva aparición, incluyendo psoriasis pustular y psoriasis palmoplantar y casos de empeoramiento de psoriasis preexistente con el uso de bloqueadores del *TNF* incluyendo adalimumab. Muchos de estos pacientes se encontraban recibiendo inmunosupresores concomitantemente (p. ej., MTX, corticosteroides). Algunos de estos pacientes requirieron hospitalización. La mayoría de los pacientes presentaron mejoría de su psoriasis luego de la discontinuación del bloqueador del *TNF*. Algunos pacientes presentaron recurrencia de la psoriasis, cuando fueron reiniciados con un bloqueador del *TNF* diferente. La discontinuación de AMGEVITA debe considerarse para casos severos y en aquellos pacientes que no mejoran o empeoran a pesar de los tratamientos tópicos.

Elevaciones de las enzimas hepáticas: En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg SC en semanas alternas) en pacientes con AR y APs con una duración de periodo de duración que oscila de 4 a 104 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN (Límite superior del rango normal) ocurrieron en 3.7% de los pacientes tratados con adalimumab y 1.6% de los pacientes tratados con control. Debido a que muchos de los pacientes en estos ensayos también estaban tomando medicamentos que ocasionaban elevaciones de enzimas hepáticas (p. ej., AINEs, MTX) la relación entre adalimumab y las elevaciones de enzimas no está clara.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (Dosis iniciales de 160 mg y 80 mg, u 80 mg y 40 mg de los Días 1 y 15, respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas), en pacientes con enfermedad de crohn con una duración del periodo de control que oscila de 4 a 52 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 0.9% de los pacientes tratados con adalimumab y 0.9% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis iniciales de 160 mg y 80 mg en los Días 1 y 15 respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas) en pacientes con colitis ulcerativa con una duración de periodo de control oscilando de 1 a 52 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 1.5% de pacientes tratados con adalimumab y 1.0% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis inicial de 80 mg, luego de 40 mg en semanas alternas), en pacientes con psoriasis en placa con control, en un periodo de duración de 12 a 24 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 1.8% de los pacientes tratados adalimumab y 1.8% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg en semanas alternas) en pacientes con espondilitis anquilosante con un periodo de control de 12 a 24 semanas, las elevaciones ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 2.1% de pacientes tratados con adalimumab y 0.8% de pacientes tratados con control.

En el ensayo *JIA*, las pocas elevaciones de transaminasas observadas fueron pequeñas y similares en pacientes expuestos a placebo y a adalimumab y más que nada ocurrieron en combinación con metrotexato.

En el estudio de Fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de crohn, se evaluó la eficacia y seguridad de dos regímenes de dosis de mantenimiento ajustados al proceso corporal, después de terapia de inducción ajustada al peso corporal por hasta 52 semanas de tratamiento, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 2.6% de los pacientes, de los cuales todos estuvieron expuestos concomitantemente a inmunosupresores en los niveles basales.

A lo largo de todas las indicaciones en los ensayos clínicos los pacientes con el ALT elevado fueron asintomáticas y en la mayoría de casos las elevaciones fueron transitorias y se resolvieron con el tratamiento continuado. Sin embargo, ha habido muy raros informes postmercadeo de reacciones hepáticas severas incluyendo insuficiencia hepática en pacientes que recibieron bloqueadores del *TNF*, incluyendo adalimumab. La relación causal del tratamiento de adalimumab sigue siendo poco clara.

Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina: En estudios realizados en adultos con enfermedad de crohn, se observaron mayores incidencias de eventos adversos relacionados a infecciones malignas y serias con la combinación de adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina, comparado con los tratados solo con adalimumab.

Reacciones adversas adicionales por vigilancia postcomercialización o ensayos clínicos de Fase IV: Se reportaron eventos adversos durante el uso de adalimumab después de la aprobación. Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con confiabilidad su frecuencia o establecer la relación causal a la exposición de adalimumab.

Tabla 2. Reacciones adversas adicionales de la vigilancia postcomercialización o de ensayos clínicos de Fase IV

Sistema/órgano	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Diverticulitis.
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)*	Linfoma de células T hepatoesplénicas, leucemia, carcinoma de células de merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel).
Trastornos del sistema inmune*	Anafilaxia, sarcoidosis.
Trastornos del sistema nervioso*	Trastornos desmielinizantes (por ejemplo, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré), accidente cerebrovascular.
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Embolismo pulmonar, efusión pleural, fibrosis pulmonar.
Trastornos gastrointestinales*	Perforación intestinal.
Trastornos hepatobiliares*	Reactivación de la hepatitis B, insuficiencia hepática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Vasculitis cutánea, síndrome de Steven Johnson, angioedema, aparición o empeoramiento de la psoriasis (incluyendo la psoriasis pustular palmoplantar), eritema multiforme, alopecia.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Síndrome similar al lupus.
Trastornos cardíacos	Infarto al miocardio.
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Fiebre.

* Información adicional se encuentra en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas.

Interacciones:

Cuando se administró adalimumab a 21 pacientes con AR con terapia estable con MTX, no hubo cambios estadísticamente significativos en los perfiles de concentración sérica del MTX. Por el contrario, luego de una dosificación individual y múltiple, el MTX disminuyó las depuraciones aparentes del adalimumab en un 29% y 44%, respectivamente. Los datos no sugieren la necesidad de ajustar la dosis de adalimumab ni de MTX.

No se han evaluado las interacciones entre adalimumab y otros fármacos aparte de MTX en estudios farmacocinéticos formales. En los ensayos clínicos, no se observaron interacciones cuando se suministró adalimumab con FARMES de uso frecuente (sulfasalazina, hidrocloroquina, leflunomida y oro parenteral), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos.

Interacción con exámenes de laboratorio/pruebas de detección de drogas: no existe interferencia conocida de adalimumab con exámenes de laboratorio.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos:

Artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante: La dosis recomendada de Amgevita para pacientes adultos con artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondilitis anquilosante es de 40 mg administrados en semanas alternas, en dosis única y por vía subcutánea (SC). Pueden continuarse durante el tratamiento con Amgevita, el Metotrexato (MTX), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos y otros (FARMEs). En artritis reumatoide algunos pacientes que no toman simultáneamente MTX pueden obtener beneficio adicional al aumentar la frecuencia de la dosificación de Amgevita a 40 mg cada semana.

Enfermedad de crohn: El régimen de dosificación recomendado de Amgevita para pacientes adultos con enfermedad de crohn inicia con 160 mg en el Día 1 (administrados como 4 inyecciones de 40 mg en un día o como dos inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos), seguido por 80 mg dos semanas más tarde (Día 15). Otras dos semanas más tarde (Día 29) comenzar con una dosis de mantenimiento de 40 mg administrada en semanas alternas. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosterides y/o agentes inmunomoduladores (p. ej., 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con AMGEVITA. Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Amgevita a 40 mg cada semana. Algunos pacientes que no hayan respondido a la semana 4 se pueden beneficiar de una terapia de mantenimiento continuo hasta la semana 12. La terapia continuada debe ser reconsiderada cuidadosamente en un paciente que no haya respondido dentro de este periodo de tiempo. Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Colitis ulcerativa: El régimen de dosificación de inducción recomendado de Amgevita para pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg en las Semana 0 (la dosis puede administrarse como cuatro inyecciones en un día o como dos inyecciones al día por dos días consecutivos) y 80 mg en la Semana 2. Después del tratamiento de inducción la dosis recomendada es de 40 mg en semanas alternas, vía inyección subcutánea. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (p. ej., 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con Amgevita. Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica. Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Amgevita a 40 mg cada semana. Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza usualmente dentro de las semanas 2 a 8 de tratamiento. Adalimumab debe continuarse

solamente en los pacientes que han presentado respuesta durante las primeras 8 semanas de terapia.

Psoriasis en placa: La dosis recomendada de Amgevita para pacientes adultos con psoriasis en placa es una dosis inicial de 80 mg, seguidos por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Pediatría:

Artritis idiopática juvenil poliarticular: La dosis de adalimumab recomendada por la FDA para pacientes de 4 a 17 años de edad con artritis idiopática juvenil poliarticular se basa en el peso, como se muestra a continuación. Metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, AINEs o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con Amgevita.

Pacientes pediátricos (4 a 17 años)	Dosis
15 kg (33 lbs) a menor a 30 kg (66 lbs)	20 mg en semanas alternas
Mayor o igual a 30 kg (66 lbs)	40 mg en semanas alternas

Adalimumab no se ha estudiado en niños menores de 2 años que padecen artritis idiopática juvenil poliarticular.

Enfermedad de crohn en pediatría:

Pacientes con enfermedad de crohn severamente activa y peso corporal menor a 40 kg: La dosis inicial (Día 1) es de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en el Día 1), seguidas de 40 mg dos semanas después (Día 15). Dos semanas después (Día 29) comenzar una dosis de mantenimiento de 20 mg en semanas alternas.

Pacientes con peso corporal mayor o igual a 40 kg: La dosis inicial (Día 1) es de 160 mg (cuatro inyecciones de 40 mg en el Día 1 o dos inyecciones de 40 mg diarias por dos días consecutivos), seguidas de 80 mg dos semanas después (Día 15). Dos semanas después (Día 29) comenzar una dosis de mantenimiento como sigue:

- Para enfermedad de crohn severamente activa, 40 mg en semanas alternas.
- Para enfermedad de crohn moderadamente activa, 20 mg en semanas alterna

Algunos pacientes pueden beneficiarse al incrementar la frecuencia a un esquema semanal si se experimenta una exacerbación o una respuesta inadecuada.

Adalimumab no ha sido estudiado en niños de menos de 6 años de edad con enfermedad de crohn.

Psoriasis en placa en pediatría: La dosis recomendada de Amgevita para pacientes con un peso corporal de 47 kg o más es de 40 mg por vía subcutánea, administrados una vez a la semana las dos primeras dosis, y las cada dos semanas las dosis posteriores.

La continuación de la terapia después de 16 semanas se debe considerar cuidadosamente en pacientes que no presenten respuesta dentro de este periodo.

En caso de que se indique el retratamiento con Amgevita, deberán seguirse las indicaciones anteriores sobre dosis y duración del tratamiento.

La seguridad de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placa se ha evaluado durante una media de 13 meses.

No existen usos relevantes de adalimumab en niños menores de 4 años en esta indicación.

Vía de administración: Subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016012625 emitido mediante Acta No. 20 de 2016, numeral 3.1.3.12 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los productos de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1 de Marzo de 2016
- Información para prescribir versión 1 de Marzo de 2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 20 de 2016, numeral 3.1.3.12., 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 0.8 mL de solución contiene 40 mg de adalimumab. (50 mg/mL).

Cada 0.4 mL de solución contiene 20 mg de adalimumab. (50 mg/mL).

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea

Indicaciones:

Adultos:

Artritis reumatoide: Amgevita está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide (AR) moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME). Amgevita puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME.

Artritis temprana:

Espondilitis anquilosante: Amgevita está indicado para el tratamiento de espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA). Amgevita está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa (EA), no radiográfica, quienes tienen respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.

Psoriasis en placa: Amgevita está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa.

Artritis psoriática: Amgevita está indicado para inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes con artritis psoriática (APs).

Enfermedad de crohn: Amgevita está indicado en pacientes con enfermedad de crohn (EC) que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab.

Adalimumab ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de crohn moderada a severa ileocólica. Adalimumab induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de crohn moderada a severa, reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de crohn.

Colitis ulcerativa: Amgevita está indicado para el tratamiento de 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 quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Pediatría:

Artritis idiopática juvenil poliarticular: Amgevita está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (*PJIA*, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 4 años de edad y mayores. Amgevita puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Enfermedad de crohn: Amgevita está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Psoriasis en placa en pediatría: Amgevita está indicado para el tratamiento de psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad, que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

Contraindicaciones: No se debe administrar Amgevita a pacientes con hipersensibilidad conocida a Amgevita o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Infecciones serias debidas a infecciones bacterianas, micobacterianas, micóticas invasivas (histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, aspergilosis, coccidioidomicosis), virales, por parásitos u otras infecciones oportunistas, han sido reportadas en pacientes que reciben agentes bloqueadores del Factor de Necrosis Tumoral (TNF). También se ha reportado sepsis, casos raros de tuberculosis, candidiasis, listeriosis, legionelosis y neumocistis con el uso de los antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab. Otras infecciones serias observadas en ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han reportado hospitalizaciones o resultados fatales asociados con infecciones. Muchas de las infecciones serias han ocurrido en pacientes bajo tratamiento concomitante con agentes inmunosupresores que, junto con su enfermedad subyacente, pudieron haberlos predispuesto a las infecciones.

El tratamiento con Amgevita no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Los pacientes que hayan estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que hayan viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o endémicas para enfermedades micóticas, tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, se debe considerar el riesgo y los beneficios del tratamiento con Amgevita antes de comenzar la terapia.

Como ocurre con otros antagonistas del TNF, los pacientes deberán ser estrechamente controlados por infecciones, incluyendo la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con Amgevita.

Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Amgevita en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Los bloqueadores del TNF pueden disminuir la capacidad del sistema inmunológico para combatir infecciones.

Los pacientes deben informar a su Médico si están siendo tratados por alguna infección o si presentan infecciones recurrentes.

Los pacientes deben contactar a su Médico si tienen dudas o inquietudes respecto a las consecuencias del uso de los bloqueadores del *TNF*.

Antes de iniciar la terapia con Amgevita, todos los pacientes deben ser evaluados por infección de tuberculosis tanto activa e inactiva (“latente”).

Los pacientes están en riesgo de histoplasmosis y de otras infecciones micóticas invasivas y por lo tanto los médicos deben considerar un tratamiento antimicótico empírico hasta que el o los patógenos sean identificados.

La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con adalimumab fue más alta que para los individuos menores de 65 años de edad.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos en artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante enfermedad de crohn, colitis ulcerativa y psoriasis

Adalimumab fue estudiado en 8,152 pacientes en ensayos controlados, pivotaes y de etiqueta abierta hasta por 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron pacientes con artritis reumatoide con la enfermedad de corto y largo plazo, pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, así como artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de crohn, colitis ulcerativa y psoriasis. Los datos presentados a continuación se basan en estudios pivotaes, controlados, con 5,312 pacientes que recibieron adalimumab y 3,133 pacientes que recibieron placebo o el comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que discontinuó el tratamiento debido a reacciones adversas durante la porción controlada, doble ciega de los estudios pivotaes fue 6.1% para pacientes tratados con adalimumab y de 5.8% para pacientes tratados con el control.

Puede esperarse que aproximadamente el 14% de los pacientes experimenten reacciones en el sitio de la inyección, con base en los eventos adversos más comunes en los estudios clínicos controlados con adalimumab.

En la Tabla 1 se muestran los eventos adversos relacionados con adalimumab al menos como posible causalidad, tanto clínicos como de laboratorio, por sistema/órgano y frecuencia (muy común: $\geq 1/10$; común: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco común: $\geq 1/1,000$ a $< 1/100$; raro: $\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$). Se incluyó la frecuencia más alta observada entre las diferentes indicaciones. Un asterisco (*) aparece en la columna de sistema/órgano si se ha encontrado información adicional en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas.

Tabla 1. Reacciones adversas en estudios clínicos

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones*	Muy común	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes viral).
	Común	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis e influenza), infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y de tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infecciones del oído, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones de los dientes), infecciones del tracto reproductivo (incluyendo Infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones micóticas, infecciones articulares.
	Poco común	Infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidioidomicosis, histoplasmosis e infección por micobacterium avium complex), infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oculares e infecciones bacterianas.
Neoplasias benignas, malignas y no específicas	Común	Neoplasia benigna, cáncer de piel excluyendo melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas).

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
(Incluyendo quistes y pólipos)*	Poco común	Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia de pulmón y neoplasia de tiroides), melanoma**.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy común	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), anemia.
	Común	Trombocitopenia, leucocitosis.
	Poco común	Púrpura trombocitopénica idiopática.
	Raro	Pancitopenia.
Trastornos del sistema inmune*	Común	Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional).
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy común	Incremento de los lípidos.
	Común	Hipopotasemia, elevación del ácido úrico, sodio sanguíneo anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, deshidratación.
Trastornos psiquiátricos	Común	Alteraciones del humor (incluyendo depresión), ansiedad, insomnio.
Trastornos del sistema nervioso*	Muy común	Cefalea.
	Común	Parestesias (incluyendo hipoestesia), migraña, compresión de la raíz nerviosa.
	Poco común	Tremor, neuropatía.
	Raro	Esclerosis múltiple.
Trastornos oculares	Común	Alteraciones visuales, conjuntivitis, blefaritis, edema ocular.
	Poco común	Diplopía.
Trastornos del oído y del laberinto	Común	Vértigo.
	Poco común	Sordera, tinitus.
Trastornos cardiacos*	Común	Taquicardia.
	Poco común	Arritmias, insuficiencia cardiaca congestiva.
	Raro	Paro cardiaco.
Trastornos vasculares	Común	Hipertensión, rubor, hematoma.
	Poco común	Oclusión arteria vascular, tromboflebitis, aneurisma aórtico.
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino*	Común	Tos, asma, disnea.
	Poco común	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Dolor abdominal, náuseas y vómitos.
	Común	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome de Sicca.
	Poco común	Pancreatitis, disfagia, edema facial.
Trastornos hepatobiliares*	Muy común	Elevación de las enzimas hepáticas.
	Poco común	Colecistitis y colelitiasis, bilirrubina elevada, esteatosis hepática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Erupción (incluyendo erupción exfoliativa).
	Común	Prurito, urticaria, sufusión hemorrágica (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eczema), onicoclasia, hiperhidrosis.
	Poco común	Sudoración nocturna, cicatrices.

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy común	Dolor musculoesquelético.
	Común	Espasmos musculares (incluyendo incremento de creatina fosfoquinasa en sangre).
	Poco común	Rabdomiólisis, lupus eritematoso sistémico.
Trastornos renales urinarios	Común	Hematuria, insuficiencia renal.
	Poco común	Nocturia.
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Poco común	Disfunción eréctil.
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración*	Muy común	Reacción en el sitio de la inyección (incluyendo eritema en el sitio de la inyección).
	Común	Dolor en el pecho, edema.
	Poco común	Inflamación.
Investigaciones	Común	Trastornos de la coagulación y hemorragias (incluyendo prolongación en el tiempo parcial de tromboplastina activada), pruebas positivas de autoanticuerpos (incluyendo el anticuerpo del ADN de doble cadena), elevación de lactato deshidrogenasa en sangre.
Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Común	Alteraciones de la cicatrización.

* Para información adicional ver Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas.

** Incluye estudios de extensión de etiqueta abierta.

Población pediátrica: En general, las reacciones adversas en los pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a las observadas en los pacientes adultos.

Reacciones en el sitio de la inyección: En los ensayos pivotaes controlados en adultos y niños, 13.6% tratados con adalimumab presentaron reacciones en el sitio de la inyección (eritema y/o prurito, hemorragia, dolor o inflamación) en comparación con 7.6% de los pacientes que recibieron el tratamiento control. La mayoría de estas reacciones en el sitio de la inyección se describieron como leves y generalmente no necesitaron la discontinuación del fármaco.

Infecciones: En los ensayos pivotaes controlados en adultos y niños, la tasa de infección fue de 1.52 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 1.45 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. La incidencia de infecciones serias fue de 0.04 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 0.03 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. Las infecciones consistieron principalmente de nasofaringitis, infecciones del tracto

respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuó el tratamiento con adalimumab después que se resolviera la infección.

En los estudios abiertos y controlados con adalimumab en adultos y niños, se reportaron infecciones serias (incluyendo infecciones fatales que ocurrieron raramente) que incluyen reportes de tuberculosis (incluyendo el área miliar y extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (p. ej., histoplasmosis diseminada, neumonía por *Pneumocystis carinii*, aspergilosis y listeriosis).

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos: No se observaron neoplasias en 203 pacientes entre 2 y 17 años de edad con una exposición de 605.3 pacientes-año durante ensayos con adalimumab realizado en pacientes con artritis idiopática juvenil.

Además, no se observaron neoplasias en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 258.9 pacientes-año durante un ensayo con adalimumab realizado en pacientes con enfermedad de crohn.

Durante las partes controladas de los ensayos pivotaes con adalimumab en adultos, con una duración de 12 semanas como mínimo, en pacientes con artritis reumatoide activa, moderada a severa, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de crohn, colitis ulcerativa y psoriasis, se observaron neoplasias distintas de linfoma y cáncer de piel del tipo no melanoma, en una tasa (intervalo de confianza (IC) del 95%) de 6.0 (3.7, 9.8) por 1,000 pacientes-año entre 4,622 pacientes tratados con adalimumab versus una tasa de 5.1 (2.4, 10.7) por 1,000 paciente-año entre 2,828 pacientes tratados con el control (la mediana de la duración del tratamiento fue de 5.1 meses para los pacientes tratados con adalimumab y de 4.0 meses para los pacientes tratados con control).

La tasa (intervalo de confianza del 95%) de cáncer de piel del tipo no melanoma fue de 9.7 (6.6, 14.3) por 1,000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y 5.1 (2.4, 10.7) por 1,000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control. De estos tipos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas ocurrió a una tasa (intervalo de confianza de 95%) de 2.6 (1.2, 5.5) por 1,000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0.7 (0.1, 5.2) por 1,000 paciente-año en los pacientes tratados con el control.

La tasa de linfomas (intervalo de confianza del 95%) fue de 0.7 (0.2, 3.0) por 1,000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 1.5 (0.4, 5.9) por 1,000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control.

La tasa observada de neoplasias, aparte de linfoma y tipos de cáncer de piel tipo no melanoma, es de aproximadamente 8.8 por 1,000 paciente-año en la porción

controlada de los ensayos clínicos y en los estudios de extensión de etiqueta abierta en curso y completados. La tasa observada de cáncer de piel del tipo no melanoma es aproximadamente 10.3 por 1,000 paciente-año y la tasa observada de linfomas es de aproximadamente 1.4 por 1,000 paciente-año. La mediana de la duración de estos estudios es aproximadamente 3.4 años e incluyó 5,727 pacientes quienes recibían adalimumab al menos por 1 año o quienes desarrollaron una neoplasia dentro del año de haber iniciado terapia, representando 24,568 paciente-año de terapia.

Autoanticuerpos: Se obtuvieron muestras séricas de los pacientes para evaluar los autoanticuerpos en distintos puntos de tiempo en los estudios I-V de AR. En estos ensayos adecuados y bien controlados, el 11.9% de los pacientes tratados con adalimumab y el 8.1% de los pacientes tratados con el placebo y con el control activo que tenían títulos de anticuerpos antinucleares basales negativos reportaron título positivo en la semana 24.

Dos de los 3,989 pacientes tratados con adalimumab en todos los estudios AR, AP y EA, desarrollaron signos clínicos indicativos de síndrome similar al lupus de nueva aparición. Los pacientes mejoraron después de la interrupción del tratamiento. Ninguno de los pacientes desarrolló nefritis por lupus ni síntomas sobre el sistema nervioso central. Se desconoce el impacto del tratamiento con adalimumab a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Psoriasis: Aparición y empeoramiento. Se han reportado casos de psoriasis de nueva aparición, incluyendo psoriasis pustular y psoriasis palmoplantar y casos de empeoramiento de psoriasis preexistente con el uso de bloqueadores del *TNF* incluyendo adalimumab. Muchos de estos pacientes se encontraban recibiendo inmunosupresores concomitantemente (p. ej., MTX, corticosteroides). Algunos de estos pacientes requirieron hospitalización. La mayoría de los pacientes presentaron mejoría de su psoriasis luego de la discontinuación del bloqueador del *TNF*. Algunos pacientes presentaron recurrencia de la psoriasis, cuando fueron reiniciados con un bloqueador del *TNF* diferente. La discontinuación de Amgevita debe considerarse para casos severos y en aquellos pacientes que no mejoran o empeoran a pesar de los tratamientos tópicos.

Elevaciones de las enzimas hepáticas: En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg SC en semanas alternas) en pacientes con AR y APs con una duración de periodo de duración que oscila de 4 a 104 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN (Límite superior del rango normal) ocurrieron en 3.7% de los pacientes tratados con adalimumab y 1.6% de los pacientes tratados con control. Debido a que muchos de los pacientes en estos ensayos también estaban tomando medicamentos que ocasionaban elevaciones de enzimas hepáticas (p. ej., AINEs, MTX) la relación entre adalimumab y las elevaciones de enzimas no está clara.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (Dosis iniciales de 160 mg y 80 mg, u 80 mg y 40 mg de los Días 1 y 15, respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas), en pacientes con enfermedad de crohn con una duración del periodo de control que oscila de 4 a 52 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 0.9% de los pacientes tratados con adalimumab y 0.9% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis iniciales de 160 mg y 80 mg en los Días 1 y 15 respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas) en pacientes con colitis ulcerativa con una duración de periodo de control oscilando de 1 a 52 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 1.5% de pacientes tratados con adalimumab y 1.0% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis inicial de 80 mg, luego de 40 mg en semanas alternas), en pacientes con psoriasis en placa con control, en un periodo de duración de 12 a 24 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 1.8% de los pacientes tratados adalimumab y 1.8% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg en semanas alternas) en pacientes con espondilitis anquilosante con un periodo de control de 12 a 24 semanas, las elevaciones ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 2.1% de pacientes tratados con adalimumab y 0.8% de pacientes tratados con control.

En el ensayo *JIA*, las pocas elevaciones de transaminasas observadas fueron pequeñas y similares en pacientes expuestos a placebo y a adalimumab y más que nada ocurrieron en combinación con metrotexato.

En el estudio de Fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de crohn, se evaluó la eficacia y seguridad de dos regímenes de dosis de mantenimiento ajustados al proceso corporal, después de terapia de inducción ajustada al peso corporal por hasta 52 semanas de tratamiento, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 2.6% de los pacientes, de los cuales todos estuvieron expuestos concomitantemente a inmunosupresores en los niveles basales.

A lo largo de todas las indicaciones en los ensayos clínicos los pacientes con el ALT elevado fueron asintomáticas y en la mayoría de casos las elevaciones fueron transitorias y se resolvieron con el tratamiento continuado. Sin embargo, ha habido muy raros informes postmercado de reacciones hepáticas severas incluyendo insuficiencia hepática en pacientes que recibieron bloqueadores del *TNF*,

incluyendo adalimumab. La relación causal del tratamiento de adalimumab sigue siendo poco clara.

Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina: En estudios realizados en adultos con enfermedad de crohn, se observaron mayores incidencias de eventos adversos relacionados a infecciones malignas y serias con la combinación de adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina, comparado con los tratados solo con adalimumab.

Reacciones adversas adicionales por vigilancia postcomercialización o ensayos clínicos de Fase IV: Se reportaron eventos adversos durante el uso de adalimumab después de la aprobación. Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con confiabilidad su frecuencia o establecer la relación causal a la exposición de adalimumab.

Tabla 2. Reacciones adversas adicionales de la vigilancia postcomercialización o de ensayos clínicos de Fase IV

Sistema/órgano	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Diverticulitis.
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)*	Linfoma de células T hepatoesplénicas, leucemia, carcinoma de células de merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel).
Trastornos del sistema inmune*	Anafilaxia, sarcoidosis.
Trastornos del sistema nervioso*	Trastornos desmielinizantes (por ejemplo, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré), accidente cerebrovascular.
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Embolismo pulmonar, efusión pleural, fibrosis pulmonar.
Trastornos gastrointestinales*	Perforación intestinal.
Trastornos hepatobiliares*	Reactivación de la hepatitis B, insuficiencia hepática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Vasculitis cutánea, síndrome de Steven Johnson, angioedema, aparición o empeoramiento de la psoriasis (incluyendo la psoriasis pustular palmoplantar), eritema multiforme, alopecia.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Síndrome similar al lupus.
Trastornos cardiacos	Infarto al miocardio.

Sistema/órgano	Reacción adversa
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Fiebre.

* Información adicional se encuentra en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas.

Interacciones:

Quando se administró adalimumab a 21 pacientes con AR con terapia estable con MTX, no hubo cambios estadísticamente significativos en los perfiles de concentración sérica del MTX. Por el contrario, luego de una dosificación individual y múltiple, el MTX disminuyó las depuraciones aparentes del adalimumab en un 29% y 44%, respectivamente. Los datos no sugieren la necesidad de ajustar la dosis de adalimumab ni de MTX.

No se han evaluado las interacciones entre adalimumab y otros fármacos aparte de MTX en estudios farmacocinéticos formales. En los ensayos clínicos, no se observaron interacciones cuando se suministró adalimumab con FARMES de uso frecuente (sulfasalazina, hidrocloroquina, leflunomida y oro parenteral), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos.

Interacción con exámenes de laboratorio/pruebas de detección de drogas: no existe interferencia conocida de adalimumab con exámenes de laboratorio.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos:

Artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante: La dosis recomendada de Amgevita para pacientes adultos con artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondilitis anquilosante es de 40 mg administrados en semanas alternas, en dosis única y por vía subcutánea (SC). Pueden continuarse durante el tratamiento con Amgevita, el Metotrexato (MTX), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos y otros (FARMES). En artritis reumatoide algunos pacientes que no toman simultáneamente MTX pueden obtener beneficio adicional al aumentar la frecuencia de la dosificación de Amgevita a 40 mg cada semana.

Enfermedad de crohn: El régimen de dosificación recomendado de Amgevita para pacientes adultos con enfermedad de crohn inicia con 160 mg en el Día 1 (administrados como 4 inyecciones de 40 mg en un día o como dos inyecciones de

40 mg al día por dos días consecutivos), seguido por 80 mg dos semanas más tarde (Día 15). Otras dos semanas más tarde (Día 29) comenzar con una dosis de mantenimiento de 40 mg administrada en semanas alternas. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (p. ej., 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con Amgevita. Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Amgevita a 40 mg cada semana. Algunos pacientes que no hayan respondido a la semana 4 se pueden beneficiar de una terapia de mantenimiento continuo hasta la semana 12. La terapia continuada debe ser reconsiderada cuidadosamente en un paciente que no haya respondido dentro de este periodo de tiempo. Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Colitis ulcerativa: El régimen de dosificación de inducción recomendado de Amgevita para pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg en las Semana 0 (la dosis puede administrarse como cuatro inyecciones en un día o como dos inyecciones al día por dos días consecutivos) y 80 mg en la Semana 2. Después del tratamiento de inducción la dosis recomendada es de 40 mg en semanas alternas, vía inyección subcutánea. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (p. ej., 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con Amgevita. Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica. Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Amgevita a 40 mg cada semana. Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza usualmente dentro de las semanas 2 a 8 de tratamiento. Adalimumab debe continuarse solamente en los pacientes que han presentado respuesta durante las primeras 8 semanas de terapia.

Psoriasis en placa: La dosis recomendada de Amgevita para pacientes adultos con psoriasis en placa es una dosis inicial de 80 mg, seguidos por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Pediatría:

Artritis idiopática juvenil poliarticular: La dosis de adalimumab recomendada por la FDA para pacientes de 4 a 17 años de edad con artritis idiopática juvenil poliarticular se basa en el peso, como se muestra a continuación. Metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, AINEs o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con Amgevita.

Pacientes pediátricos (4 a 17 años)	Dosis
15 kg (33 lbs) a menor a 30 kg (66 lbs)	20 mg en semanas alternas
Mayor o igual a 30 kg (66 lbs)	40 mg en semanas alternas

Adalimumab no se ha estudiado en niños menores de 2 años que padecen artritis idiopática juvenil poliarticular.

Enfermedad de crohn en pediatría:

Pacientes con enfermedad de crohn severamente activa y peso corporal menor a 40 kg: La dosis inicial (Día 1) es de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en el Día 1), seguidas de 40 mg dos semanas después (Día 15). Dos semanas después (Día 29) comenzar una dosis de mantenimiento de 20 mg en semanas alternas.

Pacientes con peso corporal mayor o igual a 40 kg: La dosis inicial (Día 1) es de 160 mg (cuatro inyecciones de 40 mg en el Día 1 o dos inyecciones de 40 mg diarias por dos días consecutivos), seguidas de 80 mg dos semanas después (Día 15). Dos semanas después (Día 29) comenzar una dosis de mantenimiento como sigue:

- Para enfermedad de crohn severamente activa, 40 mg en semanas alternas.
- Para enfermedad de crohn moderadamente activa, 20 mg en semanas alterna

Algunos pacientes pueden beneficiarse al incrementar la frecuencia a un esquema semanal si se experimenta una exacerbación o una respuesta inadecuada.

Adalimumab no ha sido estudiado en niños de menos de 6 años de edad con enfermedad de crohn.

Psoriasis en placa en pediatría: La dosis recomendada de Amgevita para pacientes con un peso corporal de 47 kg o más es de 40 mg por vía subcutánea, administrados una vez a la semana las dos primeras dosis, y las cada dos semanas las dosis posteriores.

La continuación de la terapia después de 16 semanas se debe considerar cuidadosamente en pacientes que no presenten respuesta dentro de este periodo.

En caso de que se indique el retratamiento con Amgevita, deberán seguirse las indicaciones anteriores sobre dosis y duración del tratamiento.

La seguridad de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placa se ha evaluado durante una media de 13 meses.

No existen usos relevantes de adalimumab en niños menores de 4 años en esta indicación.

Vía de administración: Subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 5.2.0.0.N10 - 8.1.13.0.N30

Frente a que las indicaciones aprobadas no coinciden con la información del inserto y de la información para prescribir la Sala considera que se deben ajustar estos documentos al presente concepto.

Así mismo, la Sala considera que junto con la solicitud del Registro Sanitario el interesado debe presentar el plan de gestión de riesgos a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales – Farmacovigilancia que incluya:

-El plan de farmacovigilancia los riesgos potenciales, así como establecer actividades para monitorización de estos.

-Dado que se evidenció que no se incluyó en el PGR (como riesgo identificado ni como riesgo potencial) la información acerca del riesgo de mayor incidencia de infecciones malignas y serias con el tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina en pacientes con enfermedad de Crohn se solicita identificar cuáles son las infecciones malignas y serias e incluir las actividades en el PGR para monitorización de las mismas. En caso de considerarse como riesgo identificado generar las respectivas Medidas de minimización de riesgos MMR.

-Describir actividades de farmacovigilancia activa para monitorización de cohorte de pacientes que reciban el medicamento.

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. JUVENUM®

Expediente : 20104159
 Radicado : 2015171624 / 2016138478
 Fecha : 04/10/2016
 Interesado : Aulen Pharma, S.A.
 Fabricante : Productos Científicos, S.A. de C.V.

Composición: Cada jeringa con polvo contiene 20.00 mg de Progesterona (microesferas) y 1.00 mg de Estradiol (microesferas)

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a suspensión inyectable

Indicaciones: Terapia de reemplazo hormonal.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, embarazo, lactancia, sospecha de cáncer de mama, tromboembolismo arterial o venoso, enfermedad hepática y renal, trastornos metabólicos de lípidos, cáncer endometrial, sangrado vaginal de causa desconocida.

Precauciones y advertencias: Antes de iniciar la Terapia Hormonal con Juvenum®, se requiere efectuar una historia clínica y un examen físico completo, para determinar todos los factores de riesgo para su uso, así como aquellas situaciones señaladas como contraindicaciones.

Dosificación y Grupo Etario: Administrar el contenido de una jeringa prellenada por vía intramuscular cada 30 +/- 3 días. En mujeres posmenopáusicas se debe administrar en cuanto sea prescrita. En mujeres en etapa de transición menopáusica (aún con ciclos irregulares), iniciar preferentemente la primera aplicación 12 o 14 días después de la fecha del primer día del último periodo menstrual. Las aplicaciones subsecuentes debe ser aplicadas cada 30 +/- 3 días.

Vía de administración: Parenteral (intramuscular profunda).

Interacciones: Los estrógenos en general pueden aumentar los efectos de los glucocorticoides. El uso de algunos antibióticos como las tetraciclinas, han provocado en casos aislados, una reducción de los niveles séricos de estradiol.

Algunos de los inductores del CYP3A4, como son las preparaciones como la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, carbamazepina y rifampicina, podrían reducir las concentraciones plasmáticas de los estrógenos, posiblemente resultando en una disminución del efecto terapéutico y/o cambios en el perfil de sangrado uterino.

Inhibidores del CYP3A4, como son eritromicina, claritromicina, ketoconazol, itraconazol, ritonavir y jugo natural de toronja, podrían incrementar las concentraciones plasmáticas de estrógenos y resultar en efectos adversos. Carbamazepina, difenilhidantoína, fenobarbital, rifabutina y rifampicina, pueden reducir el efecto progestagénico de la progesterona.

Se ha observado que la ingestión aguda o de grandes cantidades de alcohol, puede incrementar las concentraciones séricas de estradiol.

Efectos Adversos: Cuando se administra Juvenum® pueden presentarse goteo o sangrado intermenstrual, náuseas, mastalgia, edema (por retención de líquido) y cefalea. Todas estas manifestaciones son discretas y pueden presentarse durante los dos o tres primeros ciclos de tratamiento. Estas manifestaciones pueden ceder al continuarse el tratamiento

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016009087 del 29 de Agosto de 2016, emitido de acuerdo al concepto del Acta No. 15 de 2016 numeral 3.1.5.5., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inseto allegado mediante radicado No 2015171624
- Información para Prescribir allegado mediante radicado No 2015171624

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 15 de 2016, numeral 3.1.5.5., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica del producto de la referencia ya que no allegaron los estudios clínicos adicionales para establecer la verdadera utilidad de la forma farmacéutica propuesta para el producto de la referencia, dado que no es adecuado el diseño de los estudios presentados (no son doble ciego, carecen de comparador, la casuística es baja)

3.1.9. NUEVA DOSIFICACIÓN

3.1.9.1. REVOLADE® TABLETAS 25mg REVOLADE® TABLETAS 50mg

Expediente : 20019167/ 20019264
 Radicado : 2017009823/ 2017009824
 Fecha : 27/01/2017
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 25mg de eltrombopag olamina equivalente a eltrombopag como ácido libre de eltrombopag
- Cada tableta recubierta contiene 50mg de eltrombopag olamina equivalente a eltrombopag como ácido libre de eltrombopag

Forma Farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

Revolade® está indicado en el tratamiento de pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática crónica (ITP, por sus siglas en inglés) a fin de incrementar el recuento plaquetario y reducir o prevenir hemorragias en pacientes que han tenido una respuesta insuficiente al tratamiento con corticoides o inmunoglobulinas o que han presentado eventos adversos serios con estos.

Revolade® está indicado en pacientes con hepatitis crónica por infección viral c (HCV, por sus siglas en inglés) que cursen con trombocitopenia para:

- Permitir el inicio de la terapia basada en interferón
- Optimizar la terapia basada en interferón.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al medicamento.
- Embarazo.
- Lactancia.
- No se recomienda en niños menores de 18 años por no contar con suficientes datos de seguridad y eficacia.

Precauciones y advertencias:

No se han establecido la eficacia y la seguridad del eltrombopag en otros trastornos trombocitopénicos, como la trombocitopenia secundaria a quimioterapia y los síndromes mielodisplásicos (smd).

Supervisión hepática: el tratamiento con eltrombopag puede causar anomalías analíticas hepatobiliares. En los estudios clínicos que se llevaron a cabo en pacientes adultos y con pti crónica tratados con eltrombopag se observaron aumentos en los valores séricos de alanina-aminotransferasa (alt), aspartato-aminotransferasa (ast) y bilirrubina indirecta.

Estas anomalías fueron en su mayoría leves (grado 1-2) y reversibles, y no se acompañaron de síntomas de importancia clínica que indicaran un deterioro de la función hepática. En dos estudios comparativos con placebo en adultos con pti crónica se notificaron eventos adversos de elevación de la alt en el 5,7% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 4,0% de los pacientes del grupo del placebo.

En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el hcv se notificaron valores de ALT o Ast = 3 x Isn en el 34% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 38% del grupo del placebo. la administración de eltrombopag en combinación con peginterferón/ribavirina se asocia a hiperbilirrubinemia indirecta. En total, se notificaron valores de bilirrubina total = 1,5 x Isn en el 76% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 50% del grupo del placebo.

Deben medirse las concentraciones séricas de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con eltrombopag, cada dos semanas durante la fase de ajuste de dosis y mensualmente una vez alcanzada una dosis estable. en presencia de hiperbilirrubinemia, se debe analizar la bilirrubina fraccionada. en caso de anomalías en las pruebas de función hepática, es necesario repetir los análisis en el plazo de tres a cinco días. si las alteraciones se confirman, se harán pruebas de función hepática de control hasta que los resultados se normalicen, se establezcan o vuelvan a los valores iniciales. se debe interrumpir el tratamiento con eltrombopag si aumentan los valores de alt (= 3 x Isn en pacientes con función hepática normal o = 3 x valor inicial en pacientes con elevación de las transaminasas antes del tratamiento) y si el aumento cumple cualquiera de las siguientes condiciones:

- Es progresivo.
- Persiste durante al menos cuatro semanas.
- Se acompaña de hiperbilirrubinemia directa.
- Se acompaña de síntomas de hepatopatía o signos de descompensación hepática.

La administración de eltrombopag a pacientes con hepatopatía debe hacerse con precaución. En los pacientes con pti o aas y disfunción hepática, el tratamiento con el eltrombopag debe comenzar con una dosis más baja.

Descompensación hepática (administración junto con interferón):

Durante el tratamiento con interferón alfa, los pacientes con infección crónica por el hcv y cirrosis corren el riesgo de sufrir descompensación hepática, que en algunos casos puede llegar a ser mortal. en dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el hcv que recibieron eltrombopag para conseguir el recuento de plaquetas necesario para el tratamiento antiviral, las observaciones toxicológicas indicativas de descompensación hepática fueron más frecuentes en el grupo del eltrombopag (13%) que en el grupo del placebo (7%). el riesgo de descompensación hepática fue mayor en los pacientes con hipoalbuminemia (< 3,5 g/l) o una puntuación inicial =10 en el índice meld (model for end-stage liver disease). los pacientes con estas características deben ser objeto de una vigilancia estrecha para detectar signos y síntomas de descompensación hepática. consúltense los criterios de suspensión del tratamiento en la información general para la prescripción del interferón. en caso de que se suspenda el tratamiento antiviral por descompensación hepática, deberá suspenderse también el tratamiento con eltrombopag.

Complicaciones trombóticas o tromboembólicas:

Una cifra de plaquetas por encima del intervalo normal supone un riesgo teórico de complicaciones trombóticas o tromboembólicas. En los ensayos clínicos en pacientes con pti se han observado eventos tromboembólicos con cifras bajas y normales de plaquetas.

En los pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolia (como el factor v leiden, la deficiencia de atiii o el síndrome antifosfolipídico), la administración de eltrombopag debe hacerse con precaución. se hará un seguimiento estrecho del recuento de plaquetas y, si supera los valores deseados, se valorará la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento con eltrombopag.

En estudios en adultos con pti se observaron 21 eventos trombóticos o tromboembólicos (ete) en 17 de 446 pacientes (3,8%). Estos ete consistieron en: embolia (incluida la embolia pulmonar), trombosis venosa profunda, accidente isquémico transitorio, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (acv) isquémico y sospecha de déficit neurológico prolongado y reversible de origen isquémico.

El eltrombopag no debe usarse en pacientes con disfunción hepática (puntuación = 5 en la escala de child-pugh) a menos que el beneficio esperado justifique el riesgo identificado de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere oportuno, la administración de eltrombopag a pacientes con disfunción hepática debe hacerse con precaución.

en dos estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el hcv que recibieron tratamiento con interferón, presentaron ete 31 de los 955 pacientes (3%) tratados con eltrombopag y 5 de los 484 pacientes (1%) del grupo del placebo. el ete más

frecuente en los dos grupos de tratamiento fue la trombosis venosa portal (1% de los pacientes del grupo del eltrombopag y menos del 1% de los pacientes del grupo del placebo). no se observó una relación temporal específica entre el comienzo del tratamiento y la aparición de los ete. la mayoría de los ete se resolvieron y no motivaron la suspensión del tratamiento antiviral.

En un estudio comparativo en pacientes con trombocitopenia y hepatopatía crónica (n = 288, población de seguridad) sometidos a procedimientos invasivos programados, el riesgo de trombosis venosa portal aumentó en los pacientes tratados con 75 mg de eltrombopag una vez al día durante 14 días. Presentaron ete seis de los 143 adultos (4%) con hepatopatía crónica que recibieron eltrombopag (todos en el sistema venoso portal) y dos de los 145 pacientes (1%) del grupo del placebo (uno en el sistema venoso portal y el otro un infarto de miocardio). cinco pacientes tratados con eltrombopag presentaron un ete en los 14 días siguientes a la última dosis de eltrombopag y con un recuento de plaquetas > 200.000/ μ l.

El eltrombopag no está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con hepatopatía crónica que se estén preparando para un procedimiento invasivo.

Hemorragia después de suspender el tratamiento con eltrombopag:

En la mayoría de los pacientes, el recuento de plaquetas vuelve a los valores iniciales en el plazo de dos semanas desde la suspensión del tratamiento con eltrombopag, lo cual aumenta el riesgo de hemorragia y en algunos casos provoca efectivamente hemorragias. tras la interrupción del tratamiento con eltrombopag se debe hacer un seguimiento semanal del recuento de plaquetas durante cuatro semanas.

Neoplasias malignas y progresión de neoplasias malignas:

Existe la preocupación teórica de que los agonistas del tpor puedan estimular la progresión de neoplasias malignas hematopoyéticas preexistentes, como los smd. En los ensayos clínicos en adultos con pti (n = 493) o infección por el hcv (n = 1439) no se detectaron diferencias en cuanto a la incidencia de neoplasias malignas en general, y hematológicas en particular, entre los pacientes tratados con placebo y los tratados con eltrombopag. Esto coincide con la información de las investigaciones preclínicas en las que la incubación de líneas celulares de smd, de diversas leucemias y de tumores sólidos (colon, próstata, ovario y pulmón) con eltrombopag no dio lugar a una proliferación de células malignas.

Cataratas:

En los estudios toxicológicos del eltrombopag en roedores se observaron cataratas. Se recomienda vigilar la posible aparición de cataratas.

En estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el hcv que recibieron tratamiento con interferón (n = 1439), el 8% de los pacientes del grupo del eltrombopag y el 5% de los del grupo del placebo presentaron cataratas de nueva aparición o empeoramiento de cataratas ya existentes al inicio.

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Reacciones Adversas

Nueva Modificación

Pacientes pediátricos de 1 a 5 años:

La dosis inicial recomendada de Revolade es de 25 mg una vez al día.

En los pacientes pediátricos de 1 a 5 años con PTI y de ascendencia asiática oriental (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de Revolade será de 25 mg diariamente

Nuevas Reacciones Adversas:

Reacciones adversas identificadas: población de los estudios sobre PTI (adultos)

Infecciones e infestaciones	
Frecuentes	Faringitis, infección urinaria
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas, diarrea
Frecuentes	Sequedad de boca, vómitos
Trastornos oculares	
Frecuentes	Cataratas
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Aspartato-aminotransferasa elevada, alanina-aminotransferasa elevada
Infrecuentes	Lesión hepática inducida por el medicamento (farmacógena)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Alopecia, exantema
Trastornos osteomusculares musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Dolor de espalda, dolor torácico osteomuscular, dolor osteomuscular, mialgia

Reacciones adversas identificadas: Población de los estudios sobre hepatitis C (Revolade en combinación con tratamiento antiviral con interferón)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	Anemia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Falta de apetito
Trastornos psiquiátricos	
Muy frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos oculares	
Frecuentes	Cataratas
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas, diarrea
Trastornos hepato biliares	
Frecuentes	Hiperbilirrubinemia
Frecuentes	Lesión hepática farmacológica
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Prurito, alopecia
Frecuentes	Exantema
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Cansancio, pirexia, escalofríos, astenia, edema periférico, síndrome seudogripal

Reacciones adversas identificadas: población de los estudios sobre AAS:

Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos oculares	
Frecuente	Cataratas
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	Tos, disnea, dolor bucofaríngeo, rinorrea
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Dolor abdominal, diarrea, náuseas
Trastornos hepatobiliares	
Muy frecuentes	Aminotransferasas elevadas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Equimosis
Frecuentes	Exantema
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Artralgia, espasmos musculares, dolor en las extremidades
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Mareos, cansancio, neutropenia febril, pirexia

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

- **Modificación de Dosificación**
- **Modificación de Reacciones Adversas**

Nueva Dosificación:

Pacientes pediátricos de 1 a 5 años:

La dosis inicial recomendada de Revolade es de 25 mg una vez al día.

En los pacientes pediátricos de 1 a 5 años con PTI y de ascendencia asiática oriental (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de Revolade será de 25 mg diariamente

Nuevas Reacciones Adversas:

Reacciones adversas identificadas: población de los estudios sobre PTI (adultos)

Infecciones e infestaciones	
Frecuentes	Faringitis, infección urinaria
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas, diarrea
Frecuentes	Sequedad de boca, vómitos
Trastornos oculares	
Frecuentes	Cataratas
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Aspartato-aminotransferasa elevada, alanina-aminotransferasa elevada
Infrecuentes	Lesión hepática inducida por el medicamento (farmacógena)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Alopecia, exantema
Trastornos osteomusculares musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Dolor de espalda, dolor torácico osteomuscular, dolor osteomuscular, mialgia

Reacciones adversas identificadas: Población de los estudios sobre hepatitis C (Revolade en combinación con tratamiento antiviral con interferón)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	Anemia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Falta de apetito
Trastornos psiquiátricos	
Muy frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos oculares	
Frecuentes	Cataratas
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas, diarrea
Trastornos hepato biliares	
Frecuentes	Hiperbilirrubinemia
Frecuentes	Lesión hepática farmacológica
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Prurito, alopecia
Frecuentes	Exantema
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Cansancio, pirexia, escalofríos, astenia, edema periférico, síndrome seudogripal

Reacciones adversas identificadas: población de los estudios sobre AAS:

Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos oculares	
Frecuente	Cataratas
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	Tos, disnea, dolor bucofaríngeo, rinorrea
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Dolor abdominal, diarrea, náuseas
Trastornos hepatobiliares	
Muy frecuentes	Aminotransferasas elevadas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Equimosis
Frecuentes	Exantema
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Artralgia, espasmos musculares, dolor en las extremidades
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Mareos, cansancio, neutropenia febril, pirexia

3.2. ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

3.2.1 OXICODAL 600 mg TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 19952927
 Radicado : 2017067670
 Fecha : 16/05/2017
 Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.
 Fabricante : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición:
 Cada tableta contiene 600mg de Oxcarbazepina

Forma farmacéutica: Tableta

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios in vivo realizados en la Universidad de la Sabana para el producto de la referencia.

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

3.2.2. ZEITE 400 mg TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20021508
 Radicado : 2017067686
 Fecha : 16/05/2017
 Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.
 Fabricante : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 400mg de Imatinib Mesilato equivalente a 478mg de imatinib base

Forma Farmacéutica: Tableta Recubierta

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios in vivo realizados en la Universidad de la Sabana para el producto de la referencia.

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

3.2.3. ANASTROZOL TABLETAS RECUBIERTAS 1 mg

Expediente : 20041786
 Radicado : 2017069887
 Fecha : 19/05/2017
 Interesado : Fresenius Kabi Colombia S.A.S.
 Fabricante : Fresenius Kabi Oncology Limited

Composición:

Cada Tableta Recubierta contiene 1mg de Anastrozol

Forma Farmacéutica: Tableta Recubierta

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios in vivo e in vitro para continuar con el proceso de renovación de registro sanitario.

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

3.2.4. CAPEGARD

Expediente : 20104147
 Radicado : 2015171578 / 2016063718/ 2017022025
 Fecha : 20/02/2017
 Interesado : Raman Wattamwar
 Fabricante : Raman Wattamwar

Composición:
 Cada Tableta contiene 500mg de Capecitabina

Forma Farmacéutica: Tabletas

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2017000076 del 02 de Enero de 2017, con el fin de que se revoque la negación de los estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia. Adicionalmente, se consideren los estudios allegados en el presente recurso de reposición.

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

3.2.5. DEMULIN® ER 0.4

Expediente : 20011017
 Radicado : 2016111196/ 2017030949
 Fecha : 07/03/2017
 Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
 Fabricante : Cipla LTDA

Composición: Cada cápsula de liberación modificada contiene 0.4mg de Clorhidrato de Tamsulosina

Forma Farmacéutica: Cápsulas de liberación modificada

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017000005 generado a partir del Acta No. 26 de 2016 numeral 3.2.6., con el fin de continuar con la aprobación del estudio de Bioequivalencia del Medicamento Demulin® (Cápsulas de liberación prolongada que contienen Clorhidrato de Tamsulosina 0.40mg) comparado con el medicamento de referencia: Flomax® (Cápsulas de liberación prolongada que contienen Clorhidrato de Tamsulosina 0.40mg) fabricado por Boehringer Ingelheim, USA.

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

3.2.6. EUTIROX 150mcg

Expediente : 19992452
 Radicado : 2016167226
 Fecha : 23/11/2016
 Fecha C.R. : 30/05/2017
 Interesado : Merck S.A.
 Fabricante : Merck KgaA

Composición:

Cada tableta contiene 150mcg de Levotiroxina Sódica

Forma Farmacéutica: Tableta

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 estudio de bioequivalencia allegado mediante radicado 2016167226 de 23/11/2016 para el expediente 19992452, el cual fue radicado debido a la solicitud de modificación de la composición del medicamento Eutirox 150mcg. Con el fin de Autorizar la composición del producto terminado (Excipientes) el cual se soporta con estudio de Bioequivalencia. Con esta modificación se incluyen ajustes en el proceso de manufactura, controles de proceso, metodología y especificaciones de producto terminado por alineación a monografía USP.

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

3.2.7. NORMODIGEST®

Expediente : 20090680
 Radicado : 2015114830/2017060400
 Fecha : 03/05/2017
 Interesado : BCN Medical S.A.
 Fabricante : Reyoung Pharmaceutical Co., Ltd. - China

Composición:
 Cada tableta contiene 40mg de Otilonio Bromuro

Forma Farmacéutica: Tableta

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 evaluar la información allegada con la solicitud mediante radicados 2015114830 del 02/09/2015 y 2017060400 del 03/05/2017, en el sentido de incluir en Normas Farmacológicas la Forma farmacéutica Tabletas Dispersables para el principio activo Bromuro de Otilonio - 40 mg, conforme la formulación allegada. Como soporte de la solicitud el interesado en folios 1-30 del radicado 2017060400 del 03/05/2017 allegó estudios de Bioequivalencia, en donde se emplea como referencia el producto SPASMOMEN demostrando su equivalencia terapéutica.

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

3.2.8. PENTOXIFILINA 400 mg

Expediente : 0
 Radicado : 2017043491
 Fecha : 30/03/2017
 Interesado : Tecnoquímicas S.A.
 Fabricante : Tecnoquímicas S.A.

Composición:
 Cada Tableta cubierta de Liberación prolongada contiene 400mg de pentoxifilina

Forma Farmacéutica: Tabletas cubiertas de Liberación Prolongada

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora el protocolo para el Estudio de Bioequivalencia de Pentoxifilina 400 mg a realizarse por parte de la Unidad de Investigación Clínica y Farmacológica de la Universidad de la Sabana, patrocinado por Tecnoquímicas S.A., con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

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

3.2.9. LUNAST

Expediente : 20089298
 Radicado : 2016125822/2017061565
 Fecha : 04/05/2017
 Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.
 Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S.

Composición:

- Cada Tableta contiene 20 mg de Lurasidone.
- Cada Tableta contiene 40 mg de Lurasidone.
- Cada Tableta contiene 60 mg de Lurasidone.
- Cada Tableta contiene 80 mg de Lurasidone.
- Cada Tableta contiene 120 mg de Lurasidone

Forma farmacéutica: Tabletas

El Interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos respuesta al Auto No. 2017004531 generado a partir del Acta No. 28 de 2016 numeral 3.2.4., con el fin de continuar con la aprobación de los estudios de Bioequivalencia, los cuales se demostraron que Lunast, lurasidone Synthesis, es bioequivalente frente al producto de referencia Latuda.

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

3.2.10. ABIRASUN

Expediente : 20120942
 Radicado : 2016183297
 Fecha : 20/12/2016
 Interesado : Química Fina S.A.
 Fabricante : Sun Pharmaceutical Industries Ltd.

Composición: Cada tableta contiene 250mg de Abiraterona

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

- **Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016 y que el centro cumple.**
- **Indicar a qué se refiere en las tablas de resultados un N de 14 (folios 1127-1130) y un N de 57 (folios 1132-1148).**
- **Indicar el tamaño del lote del producto test utilizado en el estudio y allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto en estudio como para el de la referencia. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.**

3.2.11. FLUTAMIDA 250 MG TABLETAS

Expediente : 20121572
 Radicado : 2016187969
 Fecha : 27/12/2017
 Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S
 Fabricante : Blau Farmacéutica S.A.

Composición: Cada tableta contiene 250mg de Flutamida

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

1. Indicar por que no se utilizó como producto de referencia el establecido en el anexo tecnico 2 de la resolución 1124 de 2016, Flutamida de laboratorios Teva.
2. Indicar cuál es el tamaño del lote del producto test utilizado en el estudio (NUMERAL 7.3.1. Anexo Tecnico 1 de la Resolucion 1124 de 2016.

Adicionalmente, se recuerda al interesado que la información técnica y soportes se deben allegar en idioma español o inglés.

3.2.12. TAMSULOSINA XR 0,4mg

Expediente : 20111463
 Radicado : 2016086672 / 2017007594
 Fecha : 24/01/2017
 Interesado : Procaps S.A.
 Fabricante : Macleods pharmaceuticals Limited

Composición: Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 0.4mg de Tamsulosina Clorhidrato.

Forma farmacéutica: Cápsula dura de liberación prolongada

Indicaciones: Tratamiento de los síntomas funcionales de la hiperplasia prostática benigna.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a otros componentes del producto. Antecedentes de hipotensión ortostática. Insuficiencia hepática severa. No se debe administrar junto con inhibidores potentes del CYP3a4, por ejemplo, ketoconazol.

Advertencias:

Durante el tratamiento con Tamsulosina 0.4 mg, al igual que con otros bloqueantes alfa-1, se puede presentar una reducción en la presión arterial en casos individuales durante el tratamiento, lo que en casos muy raros puede llevar al síncope. A los primeros signos de hipotensión ortostática (mareo, vértigo, sensación de inestabilidad) es conveniente que el paciente se siente o acueste hasta que los síntomas hayan desaparecido.

Antes de iniciar el tratamiento con Tamsulosina 0,4 mg se debe examinar al paciente para excluir la presencia de otras condiciones que pueden causar los mismos síntomas que la hiperplasia prostática benigna. Se debe realizar un examen digital rectal y, en caso necesario, determinación del antígeno específico de próstata (PSA) antes del tratamiento y a intervalos regulares durante el mismo. Se debe encarar con precaución este tratamiento en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina de < 10 ml/min) ya que no se ha estudiado en estos pacientes. En algunos casos en pacientes tratados con tamsulosina se ha observado el síndrome de iris flácido intraoperatorio (IFIS [Intraoperative Floppy Iris Syndrome]: variante del síndrome de pupila pequeña) durante cirugía de cataratas y glaucoma. El IFIS puede aumentar el riesgo de complicación ocular durante la cirugía y posteriormente. La interrupción del tratamiento durante 1-2 semanas previas a la cirugía de cataratas o glaucoma se considera beneficiosa, pero el beneficio aún no se ha determinado. También se ha informado la presencia de IFIS en pacientes que habían interrumpido el tratamiento con tamsulosina mucho antes de la cirugía. No se recomienda el comienzo del tratamiento con tamsulosina en pacientes que van a someterse a una cirugía de cataratas o glaucoma. Durante la evaluación prequirúrgica los cirujanos y los equipos de oftalmólogos deben analizar si los pacientes programados para esa cirugía están o estuvieron en tratamiento con tamsulosina con el objeto tomar las medidas adecuadas para controlar el IFIS durante la cirugía. Se debe tener prudencia al combinar clorhidrato de tamsulosina con los inhibidores moderados del CYP3A4, como eritromicina

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016014871 emitido mediante Acta No. 26 de 2016, con el fin de continuar con la aprobación del estudio clínico y perfiles de disolución para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 26 de 2016, numeral 3.2.8., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de Bioequivalencia para el producto Tamsulosina XR 0,4mg fabricado por Macleods Pharmaceuticals Limited con domicilio en Himachal Pradesh, India; frente al producto de referencia Flomax de Laboratorio Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc. Con domicilio Ridgefield, CT 06877, USA.

3.2.13. VAROXRED TAB 10 MG

Expediente : 20121065
 Radicado : 2016184061
 Fecha : 20/12/2017
 Interesado : Dr. Reddy's Laboratories S.A.S.
 Fabricante : Dr. Reddy's Laboratories Ltd

Composición: Cada tableta contiene 10mg de Ribaroxaban

Forma farmacéutica: Tableta

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios farmacocinéticos (incluyendo estudios in-vivo y estudios in-vitro), adicionalmente solicita la aprobación de inserto e información para prescribir allegado mediante radicado No. 2016184061, para el producto de las referencias.

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

3.2.14. TAMSULOSINA CLORHIDRATO SANDOZ® 0.4 MG

Expediente : 19961043
 Radicado : 2017025097
 Fecha : 24/02/2017
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.
 Fabricante : Lek Pharmaceuticals D.D

Composición: Cada capsula contiene 0.4mg de Tamsulosina

Forma farmacéutica: Cápsula

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto 2016015238, para presentar estudios de bioequivalencia y de biodisponibilidad de acuerdo a la resolución 1124 de 2016. Se presentan los estudios No. 40347 y 403478 correspondientes a condiciones de ayuno y condiciones postprandiales respectivamente

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Tamsulosina 0,4 mg Cápsulas de liberación modificada de Novartis de Colombia S.A., frente al medicamento de referencia Flomax® 0,4 mg capsulas de Boehringer Ingelheim.

3.2.15. RELSIS

Expediente : 20113399
 Radicado : 2016111481 / 2017032646
 Fecha : 10/03/2017
 Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
 Fabricante : Almek Laboratories LTD

Composición: Cada cápsula contiene 0.5mg de Fingolimod

Forma Farmacéutica: Cápsula

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017000713 emitido mediante Acta No. 28 de 2016, numeral 3.2.2., con el fin de continuar con la aprobación de los estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 28 de 2016, numeral 3.2.2., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de Bioequivalencia para el producto Relsis® (cápsula de liberación prolongada que contiene fingolimod 0,5mg) fabricado por Alkem Laboratories LTD con domicilio en India frente al Producto Gylenya (capsulas de liberación prolongada que contienen fingolimod 0,5mg) fabricado por Novartis Pharma AG Stein, Suiza.

3.2.16. IBUPROFENO 600 mg

Expediente : 20109150
 Radicado : 2016067399 / 2017036728
 Fecha : 17/03/2017
 Interesado : Pfizer S.A.S
 Fabricante : Pfizer Canada INC

Composición: Cada comprimido oblongo bicapa contiene 600 mg de ibuprofeno

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada

Indicaciones: Analgésico y antipirético

Contraindicaciones: No ingerir este producto si usted presenta: úlcera péptica recurrente o activa; sangrado gastrointestinal (GI), enfermedad intestinal inflamatoria activa (como enfermedad de Crohn o colitis), pólipos nasales (inflamación interna de la nariz) o manifestaciones alérgicas tales como asma, anafilaxia (reacción alérgica severa y repentina, potencialmente mortal), urticaria, rinitis (congestión nasal o goteo nasal posiblemente debido a alergias), erupción cutánea u otros síntomas alérgicos, deshidratación (pérdida importante de fluidos) debida a vómitos, diarrea o escasa ingesta de líquidos, diagnóstico de hipertensión arterial severa o padecimiento de arteriopatía coronaria severa; hepatopatía o nefropatía severa; lupus eritematoso sistémico o si está embarazada o lactando; si está consumiendo ácido acetilsalicílico (ASA) o cualquier otro medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE), lo que incluye cualquier otro producto con ibuprofeno; si presenta o ha presentado alergia/hipersensibilidad a ASA, ibuprofeno, otros salicilatos, u otros medicamentos AINE o cualquiera de sus ingredientes.

Advertencias: Antes de ingerir este producto consulte a su médico si padece lo siguiente: úlcera péptica actual o previa, diabetes, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, cardiopatía o enfermedad tiroidea, asma, nefropatía o hepatopatía, glaucoma, trastorno de coagulación sanguínea (como la hemofilia), cualquier otra enfermedad seria, o si está recibiendo atención médica por cualquier afección seria, está embarazada o lactando, o está tomando cualquier otro medicamento, incluidos los medicamentos de venta libre.

Administrar con cuidado en adultos mayores. El uso continuo y a largo plazo puede aumentar el riesgo de sufrir infarto de miocardio o evento cerebro vascular. Los efectos secundarios pueden minimizarse administrando la dosis mínima durante el menor período de tiempo. Consulte a su médico si la fiebre persiste por más de 3 días o el dolor persiste por más de 5 días.

Manténgase fuera del alcance de los niños. Este empaque contiene suficiente medicamento como para causarle daño a un niño. En caso de sobredosis, contacte a su médico o al Centro de Control Toxicológico inmediatamente, incluso si no presenta síntomas.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017001716, emitido mediante Acta No.22 de 2011, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia.

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

3.2.17. METGLITAL 1000/4 mg

Expediente : 20039446
 Radicado : 2017009717
 Fecha : 27/01/2017
 Interesado : Laboratorios Silanes, S.A DE C.V.
 Fabricante : Laboratorios Silanes, S.A DE C.V.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 1000mg de Clorhidrato de Metformina + 4mg de Glimepirida.

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de biodisponibilidad con el fin de renovar el registro sanitario para el producto de la referencia.

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

3.2.18. SIL-NORBORAL

Expediente : 20036175
 Radicado : 2017008457
 Fecha : 25/01/2017
 Interesado : Laboratorios Silanes, S.A DE C.V.
 Fabricante : Laboratorios Silanes, S.A DE C.V.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 500mg de Clorhidrato de Metformina + 5mg de Glimepirida.

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de biodisponibilidad con el fin de renovar el registro sanitario para el producto de la referencia.

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

- Aclarar porque se realizó el estudio utilizando como referencia los medicamentos individuales y en concentración diferente al producto test y no con el de referencia para la combinación Glucovance de Merck.
- Allegar la carta de aprobación del estudio por parte del comité de ética en investigación.
- Indicar cómo se determinó el tamaño muestral.
- Indicar el tamaño de lote del producto test utilizado para la realización del estudio. (Numeral 7.3.1 del anexo técnico 1 de la resolución 1124 de 2016.)
- Allegar los certificados de análisis del producto test y referencia para determinar la diferencia de potencia. Recuerde que la diferencia máxima debe ser del 5 %.(7.3.2 anexo técnico 1 de la resolución 1124 de 2016.)
- Allegar la validación de la metodología analítica para el estudio in-vivo junto con los soportes cromatográficos correspondientes (mínimo 20%)
- Allegar en archivo de Excel los datos concentración vs tiempo encontrados para los voluntarios del estudio.
- Adjuntar soporte que demuestre que el centro que realizó el estudio de BE en su fase clínica y analítica está certificado/reconocido por una autoridad de referencia de acuerdo con lo establecido en la Resolución 1124 de 2016.
- Allegar perfiles de disolución comparativos a los pHs faltantes: pH 1.2, 4.5
- Allegar la validación de la metodología analítica a los 3 pHs, con los datos primarios y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%).

3.2.19. ENDOL® SR 40mg

Expediente : 20031937
 Radicado : 2016173063
 Fecha : 01/12/2016
 Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
 Fabricante : Laboratorios Legrand S.A

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene Oxidona Clorhidrato 40 mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación Prolongada

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios farmacocinéticos y los perfiles de disolución comparativos del producto Oxidona 10, 20 y 40 mg versus el producto de referencia Oxicontin® de Purdue Pharmaceutical.

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

3.2.20. ENDOL® SR 20 MG

Expediente : 20036387
Radicado : 2016173053
Fecha : 01/12/2016
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene Oxidona Clorhidrato 20 mg.

Forma farmacéutica: tableta de liberación prolongada

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la Aprobación de los estudios farmacocinéticos y los perfiles de disolución comparativos del producto Oxidona 10, 20 y 40 mg versus el producto de referencia Oxicontin® de Purdue Pharmaceutical.

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

3.2.21. ENDOL® SR 10 MG

Expediente : 20036388
Radicado : 2016173024
Fecha : 01/12/2016

Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene Oxidona Clorhidrato 10 mg

Forma farmacéutica: tableta de liberación prolongada.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluación del producto de la referencia.

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

3.2.22. CATAPRESAN® COMPRIMIDOS

Expediente : 20048027
Radicado : 2016175920
Fecha : 07/12/2016
Fecha C.R : 01/06/2017
Interesado : Boehringer Ingelhiem
Fabricante : Boehringer Ingelhiem Do Brasil Quimica E Farmaceutica Ltda.

Composición: Cada tableta contiene 0.15mg de Clonidina Clorhidrato

Forma Farmacéutica: Tabletas

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 la Evaluación de perfiles farmacocinéticos por cambio en proceso de fabricación.

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

3.2.23. GLUCOPHAGE 1000 mg TABLETAS

Expediente : 19926882
Radicado : 2015128999

Fecha : 30/09/2015
Interesado : Merck S.A.

Composición: Cada tableta contiene 1000mg de Metformina clorhidrato.

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película.

Indicaciones: Coadyuvante en el manejo de diabetes mellitus tipo II que no ha respondido medidas generales de dieta, ejercicio y sulfonil-ureas. Coadyuvante en el manejo de diabetes tipo I (insulino dependiente) según criterio del especialista. Coadyuvante del síndrome de ovario poliquístico. Y coadyuvante en el manejo de la diabetes mellitus tipo II en pediatría que no responde a medidas generales de dieta, ejercicio y sulfonilurea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la metformina clorhidrato / embonato o a alguno de los excipientes.

Cualquier tipo de acidosis metabólica (tales como acidosis láctica, cetoacidosis diabética) Precoma diabético.

Enfermedad (especialmente enfermedad aguda, o empeoramiento de la enfermedad crónica) que puede causar hipoxia tisular, tales como insuficiencia cardíaca congestiva inestable, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente o shock. Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor 30ml/min o EGFR menor 30 ml/min/1.73m²).

Trastornos agudos que potencialmente puedan alterar la función renal, tales como deshidratación, infección grave o shock.

Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.

La administración intravascular de materiales de contraste yodados en exámenes de radiodiagnóstico puede conducir a una insuficiencia renal. Esto puede inducir a la acumulación de metformina y puede exponer a la acidosis láctica.

Por lo tanto, la metformina debe discontinuarse 48 horas antes de la prueba en pacientes con aclaramiento de creatinina menor a 45 ml/min o EGFR menor a 45 ml/min/1.73m² en la administración intravenosa o en pacientes con aclaramiento de creatinina menor a 60 ml/min o EGFR menor a 60 ml/min/1.73m² e para la administración intra-arterial. La metformina no puede reanudarse hasta 48 horas después, y sólo luego de que la función renal haya sido re-evaluada y no se haya deteriorado.

La metformina debe suspenderse 48 horas antes de una intervención quirúrgica mayor programada y no puede reanudarse hasta 48 horas después, y sólo luego de que la función renal ha sido re-evaluada y se compruebe que no se ha deteriorado.

Advertencias y precauciones:

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una muy rara pero grave (tiene alta mortalidad en ausencia de tratamiento inmediato) complicación metabólica. Factores de riesgo incluyen a la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado, la ingesta excesiva de alcohol, infección grave, insuficiencia hepática y cualquier condición asociada con hipoxia (tales como insuficiencia cardíaca descompensada, infarto agudo de miocardio) o el uso concomitante con medicamentos pueden causar acidosis láctica (tales como NRTIs),

Acidosis láctica puede ocurrir debido a acumulación de metformina. Casos reportados de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina han ocurrido primariamente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal aguda o empeoramiento agudo de la función renal.

Se debe tener especial cuidado a las situaciones donde la función renal se pueda dañar de forma aguda, por ejemplo en caso de deshidratación (diarrea severa o prolongada o vómitos) o cuando se comienza el uso de drogas que puedan dañar agudamente la función renal (tales como antihipertensivos, diuréticos o NSAIDs).

En las condiciones agudas listadas, metformina debe ser inmediata y temporalmente discontinuada.

Los siguientes síntomas no específicos pueden ser señales de acidosis láctica: por ejemplo calambres musculares, desórdenes digestivos, dolor abdominal y astenia grave.

Diagnóstico:

La acidosis está caracterizada por disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia seguida de coma. El diagnóstico de laboratorio consiste en un Ph sanguíneo disminuido (menor a 7.35), niveles de lactato plasmático mayores a de 5 mmol/l, y un aumento en el hiato aniónico y en la relación lactato/piruvato. En caso de acidosis láctica el paciente debe ser hospitalizado inmediatamente. Los médicos deben alertar a los pacientes en los riesgos y los síntomas de la acidosis láctica.

Los pacientes deben ser instruidos a buscar atención médica y dejar de tomar metformina.

Metformina debe ser inmediatamente discontinuada, al menos temporalmente hasta que la situación sea aclarada.

La reintroducción de metformina debe ser discutida tomando en cuenta la relación riesgo/beneficio de manera individual así como también la función renal.

Función renal:

Como la metformina se excreta por el riñón, se recomienda que el aclaramiento de creatinina (esto puede ser estimado mediante la creatinina usando la fórmula de cockcroft-gault) o EGFR se debe determinar antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces:

Por lo menos anualmente en pacientes con función renal normal,

Al menos cada 3 a 6 meses en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 45 y 59 ml/min o EGFR entre 45 y 59 ml/min/1.73m² y en sujetos de edad avanzada.

Al menos cada 3 meses en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 44 ml/min o EGFR entre 30 y 44 ml/min/1.73m².

En el caso de que el aclaramiento de creatinina esté por debajo de 30 ml/min o EGFR esté por debajo de 30 ml/min/1.73 m², respectivamente, metformina está contraindicada.

La función renal disminuida es frecuente y asintomática en ancianos. se requiere precaución especial en situaciones en las que la función renal pueda estar agudamente alterada, por ejemplo debido a, deshidratación (diarrea grave o prolongada o vómitos), o al inicio de un tratamiento con drogas que pueden dañar agudamente la función renal (tales como antihipertensivo, diuréticos o NSAIDs). En las condiciones agudas mencionadas, metformina debe ser discontinuada inmediata y temporalmente.

En estos casos, también se recomienda comprobar la función renal antes de iniciar el tratamiento con metformina.

Función cardíaca:

Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un mayor riesgo de hipoxia e insuficiencia renal. En los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, metformina se puede usar con un control regular de la función cardíaca y renal.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda e inestable, la metformina está contraindicada.

Pacientes pediátricos:

El diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2 debe estar confirmado antes de iniciar el tratamiento con metformina.

No se ha detectado efecto de la metformina sobre el crecimiento y la pubertad durante estudios clínicos controlados de un año de duración, pero no hay datos disponibles a largo plazo sobre estos puntos específicos. Por lo tanto, se recomienda un seguimiento

cuidadoso del efecto de la metformina en estos parámetros en los niños tratados con metformina, especialmente en los niños pre-púberes.

Solo se incluyó a 15 sujetos de edades comprendidas entre 10 y 12 años en los estudios clínicos controlados realizados en niños y adolescentes. Aunque la eficacia y seguridad de la metformina en niños menores de 12 no difiere de la eficacia y seguridad en niños mayores, se recomienda especial precaución cuando se prescriba a los niños de edades comprendidas entre 10 y 12 años.

Otras precauciones:

Se recomienda que todos los pacientes que siguen su dieta con una distribución regular de la ingesta de carbohidratos durante el día, y que los pacientes con sobrepeso continúen con su dieta restringida en calorías.

Se recomienda que las pruebas de laboratorio habituales para el control de la diabetes, se realicen regularmente.

La metformina sola nunca causa hipoglicemia, aunque se recomienda precaución cuando se usa en combinación con insulina, sulfonilureas o meglitinidas.

Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas:

La monoterapia con metformina no causa hipoglicemia y por lo tanto no tiene efecto sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, se recomienda que los pacientes sean alertados sobre el riesgo de hipoglicemia cuando metformina se utiliza en combinación con otros agentes antidiabéticos tales como sulfonilureas, insulina o meglitinidas.

El grupo técnico de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de la comparación de los perfiles de disolución entre el proceso propuesto y el actual proceso (folios 123, 140 y 157), los cuales fueron allegados con la solicitud de adición de tres nuevos equipos de manufactura y cambio en las especificaciones para los controles en proceso (humedad) y producto terminado.

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

- **Allegar los datos primarios de los perfiles de disolución a los 3 pHs (1.2, 4.5 y 6.8) junto con el 20% los soportes (determinaciones, espectros de los perfiles).**
- **Allegar la validación de la metodología analítica a los 3 pHs, con los datos primarios y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%).**

- **Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia para el producto elaborado con el proceso de manufactura actual y para el producto elaborado con el proceso de manufactura propuesto. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.**

3.2.24. LAMIVUDINA/ZIDOVUDINA

Expediente : 19931927
 Radicado : 2017057999
 Fecha : 27/04/2017
 Interesado : Humax Pharmaceutical S.A
 Fabricante : Farmatech S.A

Composición: Cada tableta recubierta contiene 150mg de Lamivudina + 300mg de Zidovudina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios in vitro con el fin de continuar con el proceso de renovación de registro sanitario incluyendo bioexención por “Muy rápida disolución” según Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, para el producto de la referencia.

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

Allegar el estudio in vivo, teniendo en cuenta que:

- Los principios activos del medicamento en estudio no están clasificados como clase I de acuerdo con el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS) ni de acuerdo con el documento publicado en la página web del Invima como: *Sistema de clasificación biofarmacéutica para los principios activos que deben presentar estudios de bioequivalencia de acuerdo con el anexo técnico 2 de la resolución 1124 de 2016*
- El medicamento en estudio no cumple con los requisitos para clase III, y no puede optar a bioexención por el BCS, dado que no se da cumplimiento al numeral 10.2 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016, que para *optar a una bioexención los productos que contienen un IFA clase 3 todos*

los excipientes en la formulación del producto propuesto debe ser cualitativamente iguales y cuantitativamente similares a los del producto de comparación.

Adicionalmente, el estudio se debe presentar de acuerdo a los requerimientos establecidos en la Resolución 1124 de 2016.

3.2.25. INVEGA SUSTENNA® SUSPENSIÓN DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE 75 MG

Expediente : 20020732
 Radicado : 2017045473
 Fecha : 03/04/2017
 Interesado : Janssen Cilag S.A.
 Fabricante : Janssen Pharmaceutical

Composición: Cada jeringa prellenada de 0.75mL contiene 75mg de palmitato de paliperidona.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la adición del fabricante, para el producto de la referencia.

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

3.2.26. SIL - NORBORAL ® 5 MG / 1000 MG

Expediente : 20040262
 Radicado : 2017047259
 Fecha : 05/04/2017
 Interesado : Laboratorios Silanes, S.A de C.V.
 Fabricante : Laboratorios Silanes, S.A de C.V.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 100mg de Metformina Clohidrato + 5mg de Glibenclamida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad con el fin de continuar con el proceso de Renovación de Registro sanitario para el producto de la referencia.

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

- **Aclarar porque se realizó el estudio utilizando como referencia los medicamentos individuales y en concentración diferente al producto test y no con el de referencia para la combinación Glucovance de Merck.**
- **Allegar la carta de aprobación del estudio por parte del comité de ética en investigación.**
- **Indicar cómo se determinó el tamaño muestral.**
- **Indicar el tamaño de lote del producto test utilizado para la realización del estudio (Numeral 7.3.1 del anexo técnico 1 de la resolución 1124 de 2016.)**
- **Allegar los certificados de análisis del producto test y referencia para determinar la diferencia de potencia. Recuerde que la diferencia máxima debe ser del 5 %.(7.3.2 anexo técnico 1 de la resolución 1124 de 2016.)**
- **Allegar la validación de la metodología analítica para el estudio in-vivo junto con los soportes cromatográficos correspondientes (mínimo 20%).**
- **Allegar en archivo de Excel los datos concentración vs tiempo encontrados para los voluntarios del estudio.**
- **Adjuntar soporte que demuestre que el centro que realizó el estudio de BE en su fase clínica y analítica está certificado/reconocido por una autoridad de referencia de acuerdo con lo establecido en la Resolución 1124 de 2016.**
- **Allegar perfiles de disolución comparativos a los pHs faltantes: pH 1.2, 4.5**
- **Allegar la validación de la metodología analítica a los 3 pHs, con los datos primarios y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%).**

3.2.27. CARBAMAZEPINA

Expediente : 44969
 Radicado : 2016005218 / 2016119746 / 2017033591
 Fecha : 13/03/2017
 Interesado : Laboratorios Laproff S.A.
 Fabricante : Laboratorios Laproff S.A.

Composición: Cada tableta contiene 200 mg de Carbamazepina

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Anticonvulsivante, enfermedad maniaco depresiva, neuralgia del trigemino.

Contraindicaciones: Insuficiencia renal o hepática, embarazo, a menos que sea absolutamente necesario, lactancia. No debe administrarse concomitantemente con inhibidores de la MAO ni con alcohol. Adminístrese con precaución en pacientes con glaucoma, enfermedad cardiovascular y en pacientes con trastornos sanguíneos.

Puede producir ideas de auto lesiones o suicidio

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición con el fin de revocar la Resolución No. 2017007545 del 24/02/17 por medio de la cual el INVIMA decidió negar el estudio de Bioequivalencia in vivo del producto Carbamacepina Tabletas 200mg; para que en su lugar se expida el acto administrativo que ordene realizar el estudio de dicho trámite conforme a lo señalado en la resolución 1400 de 2001, norma que es la realmente aplicable, y se remita la actualización a la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos para que emita su concepto conforme a dicha disposición.

En caso de no poderse acceder a lo solicitado anteriormente, solicita como petición alterna, se proceda a dar aplicación a lo indicado en el Artículo 17 transitorio de la resolución No. 1124 de 2016y se conceda plazo para que se presenten los requisitos faltantes al estudio, los cuales solicitan sean indicados de forma expresa y explícita.

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

3.2.28. LAMETEC

Expediente : 19963317
 Radicado : 2016004700 / 2016138915 / 2017034176
 Fecha : 14/03/2017
 Interesado : Vitalchem Laboratories de Colombia S.A.
 Fabricante : Cipla Limited (Unit I)

Composición: Cada tableta contiene 200mg de Lamotrigina.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Antiepiléptico indicado en niños y adultos, útil en epilepsia parcial con o sin convulsiones tónico-clónicas generalizadas secundarias y en convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquier componente del producto, embarazo y lactancia, daño hepático. La suspensión repentina puede provocar convulsión de rebote, este riesgo puede evitarse con la reducción paulatina de la dosificación a lo largo de un periodo de dos semanas.

Precauciones y advertencias: este producto produce ideas de auto lesión o suicidio, con base en los reportes internacionales. Riesgo de trastorno de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición con el fin de revocar el artículo segundo de la Resolución No. 2017007679 del 24 de febrero de 2017 que negó los perfiles de disolución comparativos para las concentraciones adicionales 25, 50 y 100 mg, y que en consecuencia, se proceda con la continuidad de la aprobación de los estudios de Bioequivalencia y perfiles de disolución comparativos para el producto Lametec Tabletas

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

3.2.29. CAPECITABINA 500 mg

Expediente : 20113698
 Radicado : 2016114473 / 2017049531
 Fecha : 10/04/2017
 Interesado : Procaps S.A.
 Fabricante : Intas Pharmaceuticals LTD.

Composición: Cada tableta contiene 500mg de Capecitabina

Forma farmacéutica: Tableta

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

Cáncer colorrectal: Está indicado como tratamiento adyuvante en el cáncer de colon. Indicado como tratamiento de primera línea en el cáncer colorrectal metastásico.

Cáncer gástrico: Está indicado como tratamiento de primera línea en el cáncer gástrico avanzado.

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

Precauciones y advertencias:

Deficiencia de la dihidropirimidina-deshidrogenasa (DPD): en raras ocasiones, efectos secundarios graves e imprevistos (como estomatitis, diarrea, inflamación de las mucosas, neutropenia y neurotoxicidad) asociados al 5-fluorouracilo se han atribuido a una deficiencia de dihidropirimidina-deshidrogenasa (DPD). Los pacientes con actividad baja o nula de DPD, una enzima que interviene en la degradación del fluorouracilo, tienen riesgo elevado de sufrir reacciones graves, potencialmente mortales causadas por el fluorouracilo. Los pacientes con mutaciones heterocigotas compuestas del locus del gen DPYD que ocasionan la ausencia completa de actividad de la DPD tienen mayor riesgo

de sufrir estas reacciones adversas; no se debe tratar tales pacientes con Capecitabina. Ninguna dosis ha demostrado ser segura en pacientes con ausencia completa de la actividad de la DPD. En pacientes con deficiencia parcial de la DPD en los que se considere que los beneficios del tratamiento con Capecitabina superan a los riesgos (teniendo en cuenta la idoneidad de un régimen alternativo de quimioterapia que no contenga una fluoropirimidina), se administrará el tratamiento con la máxima precaución, comenzando con una dosis sustancialmente reducida, vigilancia frecuente del paciente y ajustando la dosis según las reacciones adversas. En pacientes con deficiencia de la DPD no diagnosticada tratados con Capecitabina, pueden producirse reacciones adversas potencialmente mortales que se manifiestan como una sobredosis aguda. El tratamiento se suspenderá inmediatamente si se producen eventos adversos agudos de grado 2-4. La retirada permanente se planteará en función de la evaluación clínica del inicio, la duración y la gravedad de las reacciones observadas.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No.2017000723 emitido mediante Acta No. 28 de 2016, numeral 3.2.3 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Estudios farmacocinéticos.
- Información para prescribir allegada mediante Radicado No. 2016114473

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

3.2.30. BLIXIE 20 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20103196
 Radicado : 2015164729 / 2016101687
 Fecha : 28/07/2016
 Interesado : Altadis Farmacéutica S.A.S
 Fabricante : Tecnimed S.A.

Composición: Cada comprimido contiene 20 mg de leflunomida

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

Indicaciones: Leflunomida está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa como un “fármaco antirreumático modificador de la enfermedad” (FARME),

El tratamiento reciente o concomitante con FARMES hepatotóxicos o hematotóxicos (por ejemplo, metotrexato) puede producir un aumento del riesgo de aparición de reacciones adversas graves; por tanto, en estos casos, el inicio del tratamiento con leflunomida debe considerarse en función del balance beneficio/riesgo.

Más aún, el sustituir leflunomida por otro FARME sin realizar el procedimiento de lavado, puede incrementar el riesgo de aparición de reacciones adversas graves incluso durante un largo período de tiempo después del cambio

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo (especialmente con historial previo de síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme) o a alguno de los excipientes incluidos

- Pacientes con insuficiencia hepática.
- Pacientes con estados de inmunodeficiencia grave, por ejemplo, SIDA.
- Pacientes con afectación significativa de la función de la médula ósea o con anemia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia importante debida a causas distintas de la artritis reumatoide.
- Pacientes con infecciones graves.
- Pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave, debido a que la experiencia clínica de la que se dispone en este grupo de pacientes es insuficiente.
- Pacientes con hipoproteinemia grave, por ejemplo en el síndrome nefrótico.
- Mujeres embarazadas o mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con leflunomida y después de finalizar el mismo mientras los niveles plasmáticos del metabolito activo estén por encima de 0,02 mg/l. Antes de iniciar el tratamiento con leflunomida, debe descartarse el embarazo.
- Mujeres que se encuentren en periodo de lactancia.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición con el fin de revocar la Resolución No. 2017000224 del 4 de enero de 2017, en el sentido de aprobar los estudios clínicos y perfiles de disolución para el producto Blixilie tabletas recubiertas en sus presentaciones 10 y 20mg.

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

3.9. MEDICAMENTOS VITALES NO DISPONIBLES

3.9.01. El 28 de abril de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017059161 del 5 de mayo de 2017 allegado por Distrimein. Para el producto Ubiquinol Liposomal 80mg/ 10ML.

CONCEPTO. Revisada la información allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora precisa que para la evaluación del medicamento solicitado en calidad de vital no disponible se debe tener en cuenta que:

- El Decreto 481/2004 en su artículo 2 define el Medicamento vital no disponible: Es un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes
- En el Artículo 3º del mismo decreto establece la competencia para la determinación de medicamento vital no disponible. La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas
- El Artículo 4º del decreto en mención establece los Criterios para determinar que un medicamento es vital no disponible. “Para determinar la condición de un medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el Artículo 2º del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios: a) Que no se encuentre en fase de investigación clínica; b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades; c) Que no cuente con sustitutos en el mercado “
- El requisito para la inclusión en Normas Farmacológicas es que la sala especializada de medicamentos y productos Biológicos de la comisión revisora (SEMPB) haya aprobado la evaluación farmacológica del producto. (Evaluación de los estudios clínicos que demuestren la eficacia y seguridad del medicamento para la patología propuesta)
- Que la evaluación farmacológica se refiere a la evaluación que realiza la SEMPB de la eficacia y seguridad del medicamento (estudios preclínicos y clínicos), teniendo en cuenta las siguientes características del producto:

1. Eficacia
2. Seguridad

3. Dosificación
4. Indicaciones
5. Contraindicaciones, interacciones, y advertencias
6. Relación beneficio-riesgo
7. Toxicidad
8. Farmacocinética
9. Condiciones de comercialización
10. Restricciones especiales

- Adicionalmente la norma hace exigible que se demuestre que se trate de un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento, que no se encuentre en fase de investigación clínica; que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades y que no cuente con sustitutos en el mercado de un paciente

- En el caso de los medicamentos Ubiquinol Liposomal, y Creatina Monohidratado solicitado para el manejo de la Atrofia muscular espinal.

1. No ha sido presentada la solicitud formal para la evaluación farmacológica del medicamento

2. Los medicamentos no han sido incluido en las normas farmacológicas dado que no cuentan con la aprobación de la evaluación farmacológica

3. El Ubiquinol Liposomal y la Creatina Monohidratado no se encuentra incluido en el listado de medicamentos vitales no disponibles

Sobre la patología para la que solicitan el medicamento que el interesado debe allegar:

- Historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa la tolerabilidad y los beneficios clínicos y paraclínicos obtenidos con el uso del medicamento previamente autorizado, frente a la solicitud para continuidad en este caso particular.

- Reporte en físico del estado funcional del paciente.

- Allegar la valoración por el equipo multidisciplinario: Fisiatría, Cardiología

- Allegarla el reporte en físico de la prueba molecular confirmatoria para el diagnóstico de la Atrofia Muscular Espinal

- Solicitar de manera formal la evaluación farmacológica del Ubiquinol Liposomal y Creatina Monohidratado según los requisitos estipulados por el Invima mediante el link: www.invima.gov.co/index.php/tramites-y-servicios/tramites.html?select1=2742&select2=2958

3.9.02. El día 28 de abril de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición mediante correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la

solicitud de importación correspondiente al radicado 2017059254 del 5 de mayo de 2017 allegado por Boehringer Ingelheim S.A. Para el producto Nintedanib x 150 y 100 mg.

CONCEPTO. Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado para el manejo de la Fibrosis Pulmonar idiopática, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está justificada la continuidad con el uso del producto en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares -Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.03. El 03 de mayo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017060904 del 05 de mayo de 2017 allegado por Janssen Cilag S.A. Para el producto Daratumumab x 400 mg.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar:

1. Historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa terapias farmacológicas utilizadas disponibles en el país especificando nombre del medicamento, número de ciclos, resultados, reacciones y de haberse presentado un evento adverso debe allegar la información reportada al programa Nacional de farmacovigilancia mediante la plataforma virtual.
2. Allegar examen físico del paciente actualizado y su estado funcional.
3. Allegar reporte de los paraclínicos donde se documente la progresión de la enfermedad con el último tratamiento instaurado.

3.9.04. El 4 de mayo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente a los radicados 2017061450 del 05 de mayo de 2017 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Bexaroteno 400 mg cápsula blanda.

CONCEPTO. Revisada la información allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora precisa que para

la evaluación del medicamento solicitado en calidad de vital no disponible se debe tener en cuenta que:

El Decreto 481/2004 en su artículo 2 define el Medicamento vital no disponible: Es un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes

En el Artículo 3º del mismo decreto establece la competencia para la determinación de medicamento vital no disponible. La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas

El Artículo 4º del decreto en mención establece los Criterios para determinar que un medicamento es vital no disponible. —Para determinar la condición de un medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el Artículo 2º del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios: a) Que no se encuentre en fase de investigación clínica; b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades; c) Que no cuente con sustitutos en el mercado —

El requisito para la inclusión en Normas Farmacológicas es que la sala especializada de medicamentos y productos Biológicos de la comisión revisora (SEMPB) haya aprobado la evaluación farmacológica del producto. (Evaluación de los estudios clínicos que demuestren la eficacia y seguridad del medicamento para la patología propuesta)

Que la evaluación farmacológica se refiere a la evaluación que realiza la SEMPB de la eficacia y seguridad del medicamento (estudios preclínicos y clínicos), teniendo en cuenta las siguientes características del producto:

1. Eficacia
2. Seguridad
3. Dosificación
4. Indicaciones
5. Contraindicaciones, interacciones, y advertencias
6. Relación beneficio-riesgo
7. Toxicidad
8. Farmacocinética
9. Condiciones de comercialización
10. Restricciones especiales

Adicionalmente la norma hace exigible que se demuestre que se trate de un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el

sufrimiento, que no se encuentre en fase de investigación clínica; que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades y que no cuente con sustitutos en el mercado de un paciente

En el caso del medicamento Bexaroteno solicitado para el manejo de Linfoma de Células T/ Síndrome de Sezary:

1. Tiene evaluación farmacológica negada por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, por cuanto la argumentación presentada no es suficiente para determinar la verdadera utilidad y seguridad del producto en la indicación propuesta, dado que se limita a interpretar los datos clínicos previamente presentados en estudios anteriores sin allegar nueva evidencia clínica como se solicitó mediante Acta No. 39 de 2013, numeral 3.1.1.2.

2. El medicamento Bexaroteno no han sido incluido en las normas farmacológicas dado que no cuentan con la aprobación de la evaluación farmacológica.

3. El medicamento Bexaroteno no se encuentra incluido en el listado de medicamentos vitales no disponibles Sobre la patología para la que solicitan el medicamento que el interesado debe allegar: Historia clínica y fórmula médica actualizadas ya que los soportes allegados corresponden a los presentados con la última radicación aprobada N 2017000287 del 03/04/2017. Allegar nueva evidencia clínica donde se soporte la verdadera utilidad y seguridad del producto en la indicación propuesta. Cuáles son los compromisos adquiridos por la Eps para garantizar la entrega oportuna del medicamento. Cuál es el rol activo de los cuidadores. Cabe aclarar que los requerimientos emitidos por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora permiten acopiar a esta instancia de la información necesaria para evaluar en forma integral la solicitud y en ningún caso estos requerimientos suponen una aprobación.

3.9.05. El 3 de Mayo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico para urgencia clínica frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017060899 del 05 de mayo de 2017 allegado por Global Service Pharmaceutical. Para el producto Ubiquinol Liposomal 80 mg/10mL - Riboflavina B2 343mg/1g - Creatinina Monohidrato 1.5 g/15mL.

CONCEPTO. Revisada la información allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora precisa que para la evaluación del medicamento solicitado en calidad de vital no disponible se debe tener en cuenta que:

• El Decreto 481/2004 en su artículo 2 define el Medicamento vital no disponible: Es un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar

el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes

- En el Artículo 3º del mismo decreto establece la competencia para la determinación de medicamento vital no disponible. La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas

- El Artículo 4º del decreto en mención establece los Criterios para determinar que un medicamento es vital no disponible. “Para determinar la condición de un medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el Artículo 2º del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios: a) Que no se encuentre en fase de investigación clínica; b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades; c) Que no cuente con sustitutos en el mercado “

- El requisito para la inclusión en Normas Farmacológicas es que la sala especializada de medicamentos y productos Biológicos de la comisión revisora (SEMPB) haya aprobado la evaluación farmacológica del producto. (Evaluación de los estudios clínicos que demuestren la eficacia y seguridad del medicamento para la patología propuesta)

- Que la evaluación farmacológica se refiere a la evaluación que realiza la SEMPB de la eficacia y seguridad del medicamento (estudios preclínicos y clínicos), teniendo en cuenta las siguientes características del producto:

1. Eficacia
2. Seguridad
3. Dosificación
4. Indicaciones
5. Contraindicaciones, interacciones, y advertencias
6. Relación beneficio-riesgo
7. Toxicidad
8. Farmacocinética
9. Condiciones de comercialización
10. Restricciones especiales

- Adicionalmente la norma hace exigible que se demuestre que se trate de un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento, que no se encuentre en fase de investigación clínica; que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades y que no cuente con sustitutos en el mercado de un paciente
- En el caso de los medicamentos Ubiquinol Liposomal, Creatina Monohidratado y Riboflavina solicitado para el manejo de la Miopatía de origen Mitocondrial.
 1. No ha sido presentada la solicitud formal para la evaluación farmacológica del medicamento
 2. Los medicamentos no han sido incluido en las normas farmacológicas dado que no cuentan con la aprobación de la evaluación farmacológica
 3. El Ubiquinol Liposomal, la Creatina Monohidratado y la Riboflavina no se encuentra incluido en el listado de medicamentos vitales no disponibles
- Sobre la patología para la que solicitan el medicamento que el interesado debe allegar:
 - Historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa la tolerabilidad y los beneficios clínicos y paraclínicos obtenidos con el uso del medicamento previamente autorizado, frente a la solicitud para continuidad en este caso particular.
 - Reporte en físico del estado funcional del paciente.
 - Examen físico completo del paciente donde se incluyan la evaluación de todos los sistemas.
 - Solicitar de manera formal la evaluación farmacológica del Ubiquinol Liposomal, Creatina Monohidratado, Riboflavina según los requisitos estipulados por el Invima mediante el link: www.invima.gov.co/index.php/tramites-y-servicios/tramites.html?select1=2742&select2=2958

3.9.06. El 2 de Mayo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017060908 del 05 de mayo de 2017 allegado por Janssen Pharmaceutical Companies. Para el producto Daratumumab x 400 mg.

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

1. El interesado debe allegar reporte en físico de paraclínicos en donde se documente progresión de la enfermedad con el último tratamiento recibido.
2. Allegar la información reportada al programa Nacional de farmacovigilancia mediante la plataforma virtual, frente a la información de la presentación de un

evento adverso asociado al uso de un medicamento en este caso Talidomida y su efecto colateral Neuropatía grado I.

3. Realizar el reporte al Programa Nacional de Farmacovigilancia del Fallo terapéutico con la última terapia instaurada.

3.9.07. El 4 de mayo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a Auto No. 2017061701 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017061701 del 5 de mayo de 2017 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Inhibidor C1 esterasa (Cinryze®).

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora se evidencia que se trata de una continuidad y no hay información sobre el uso del producto previamente autorizado, por lo tanto se requiere que el interesado amplíe la siguiente información:

1. Aclarar que ha pasado con la autorización previamente aprobada N 2016001653 del 01/11/2016 Importador Audifarma en cuanto a fecha de inicio, fecha de terminación, número de dosis, resultados, reacciones debido a que en la historia clínica manifiestan que está pendiente la entrega de Inhibidor C1 Esterasa.
2. En caso de haberse presentado eventos adversos debe allegar el reporte al Programa Nacional de Farmacovigilancia a través de la Plataforma Virtual.
3. Allegar reporte de valoraciones por cardiología y psiquiatría solicitadas por el médico tratante.

3.9.08. El 4 de mayo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017057216 del 5 de mayo de 2017 allegado por Human Bioscience. Para el producto Busulfan 60 mg/10mL.

CONCEPTO. Revisada la información allegada por el interesado, y la información del promedio de solicitudes aprobadas por la comisión revisora de Busulfan desde el año 2015, el promedio de viales por solicitud y el número de importadores que han tramitado este medicamento, la Sala Especializada de Medicamentos y productos biológicos de la Comisión Revisora del Invima, evidencia que las cantidades solicitadas no son consecuentes con los comportamientos de las solicitudes aprobadas. Por lo tanto se requiere se amplíe la información sobre:

- Soporte técnico del promedio de uso de unidades por paciente (adultos, población pediátrica)

- **Criterios técnicos de expertos sobre cómo estiman la proyección de uso de este medicamento/periodo dado que dé respuesta al incremento inusitado de las unidades solicitadas**
- **Fuentes de información de la epidemiología de los casos que pueden ser candidatos a trasplante convencional de células progenitoras hematopoyéticas**

3.9.09. El 4 de mayo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017060896 del 5 de mayo de 2017 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Cloruro de Potasio 150mg.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora se evidencia que se trata de una continuidad y hay modificaciones no sustentadas en la Historia clínica, requiriendo precisar:

1. El interesado debe ampliar la información y realizar el reporte pertinente (programa Nacional de Farmacovigilancia) allegando las razones para el cambio del producto Corpostain LP 500 mg a Kalolite 500 mg si en la evolución medica describen buena tolerancia, adecuada respuesta clínica y este último había sido suspendido por hiperglicemia según evolución medica del año 2015.
2. Para el próximo control el interesado debe allegar reporte en físico del estudio genético.

3.9.10. El 5 de mayo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición mediante correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017047192 del 9 de mayo de 2017 allegado por Quick Pharmacy Group. Para el producto Tolvaptan x 15 mg.

CONCEPTO. Revisada la información allegada con el Recurso de Reposición y la literatura científica disponible la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora precisa que para la evaluación del medicamento solicitado en calidad de vital no disponible se debe tener en cuenta que:

- **El Decreto 481/2004 en su artículo 2 define el Medicamento vital no disponible: Es un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes**

- En el Artículo 3º del mismo decreto establece la competencia para la determinación de medicamento vital no disponible. La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas
- El Artículo 4º del decreto en mención establece los Criterios para determinar que un medicamento es vital no disponible. “Para determinar la condición de un medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el Artículo 2º del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios: a) Que no se encuentre en fase de investigación clínica; b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades; c) Que no cuente con sustitutos en el mercado “
- El requisito para la inclusión en Normas Farmacológicas es que la sala especializada de medicamentos y productos Biológicos de la comisión revisora (SEMPB) haya aprobado la evaluación farmacológica del producto. (Evaluación de los estudios clínicos que demuestren la eficacia y seguridad del medicamento para la patología propuesta)
- Que la evaluación farmacológica se refiere a la evaluación que realiza la SEMPB de la eficacia y seguridad del medicamento (estudios preclínicos y clínicos), teniendo en cuenta las siguientes características del producto:
 1. Eficacia
 2. Seguridad
 3. Dosificación
 4. Indicaciones
 5. Contraindicaciones, interacciones, y advertencias
 6. Relación beneficio-riesgo
 7. Toxicidad
 8. Farmacocinética
 9. Condiciones de comercialización
 10. Restricciones especiales
- Adicionalmente la norma hace exigible que se demuestre que se trate de un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento, que no se encuentre en fase de investigación clínica; que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades y que no cuente con sustitutos en el mercado de un paciente
- En el caso de la Historia clínica aportada y el medicamento Tolvaptán solicitado para el manejo de la poliquistosis renal autosómica dominante:

1. No ha sido presentada la solicitud formal para la evaluación farmacológica del medicamento
2. El medicamento no ha sido incluido en las normas farmacológicas dado que no cuentan con la aprobación de la evaluación farmacológica
3. El Tolvaptan no se encuentra incluido en el listado de medicamentos vitales no disponibles
4. Sobre la patología para la que solicitan el medicamento: las asociaciones científicas renales internacionales exigen criterios de elegibilidad para iniciar manejo con el medicamento solicitado, entre los que figuran: un diagnóstico establecido de ADPKD por genotipo, criterios de imagen Pei-Ravine relacionados con la edad, el descarte soportado de otros diagnósticos diferenciales, la demostración o descarte del componente familiar, la verificación del estadio de la enfermedad renal crónica, la evidencia de progresión rápida de la enfermedad (de observaciones y seguimiento durante dos a cinco años), modificaciones del tamaño de los quistes en al menos 3 exploraciones (TC o RM) con una separación mínima de 6 meses), un grupo integral de manejo que propenda por la adherencia, la monitorización de los resultados y un plan de gestión de riesgo, entre otros.
5. La información registrada en las diferentes Historias clínicas allegadas, incluye inconsistencias en su contenido (antecedentes familiares no concuerdan, prescripción no se asemeja a los resultados de los estudios y a las recomendaciones de las agencias que lo han revisado.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, no recomienda el uso en este caso en particular.

3.9.11. El 5 de mayo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017029089 del 9 de mayo de 2017 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Anagrelide x 1 mg.

CONCEPTO. Revisada la información allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora precisa que para la evaluación del medicamento solicitado en calidad de vital no disponible se debe tener en cuenta que:

- El Decreto 481/2004 en su artículo 2 define el Medicamento vital no disponible: Es un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes
- En el Artículo 3° del mismo decreto establece la competencia para la determinación de medicamento vital no disponible. La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios

definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas

- El Artículo 4º del decreto en mención establece los Criterios para determinar que un medicamento es vital no disponible. “Para determinar la condición de un medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el Artículo 2º del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios: a) Que no se encuentre en fase de investigación clínica; b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades; c) Que no cuente con sustitutos en el mercado “

- El requisito para la inclusión en Normas Farmacológicas es que la sala especializada de medicamentos y productos Biológicos de la comisión revisora (SEMPB) haya aprobado la evaluación farmacológica del producto. (Evaluación de los estudios clínicos que demuestren la eficacia y seguridad del medicamento para la patología propuesta)

- Que la evaluación farmacológica se refiere a la evaluación que realiza la SEMPB de la eficacia y seguridad del medicamento (estudios preclínicos y clínicos), teniendo en cuenta las siguientes características del producto:

1. Eficacia
2. Seguridad
3. Dosificación
4. Indicaciones
5. Contraindicaciones, interacciones, y advertencias
6. Relación beneficio-riesgo
7. Toxicidad
8. Farmacocinética
9. Condiciones de comercialización
10. Restricciones especiales

- Adicionalmente la norma hace exigible que se demuestre que se trate de un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento, que no se encuentre en fase de investigación clínica; que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades y que no cuente con sustitutos en el mercado de un paciente

- En el caso del medicamento Anagrelide solicitado para el manejo de la Trombocitemia Esencial:

1. No ha sido presentada la solicitud formal para la evaluación farmacológica del medicamento

2. El medicamento no ha sido incluido en las normas farmacológicas dado que no cuentan con la aprobación de la evaluación farmacológica

3. El Anagrelide no se encuentra incluido en el listado de medicamentos vitales no disponibles

Sobre la patología para la que solicitan el medicamento el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento al no allegar el reporte de plaquetas actualizados ya que la paciente no acude a los controles desde el mes de febrero del 2017, no se ha demostrado red de apoyo para garantizar adherencia al tratamiento integral

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, niega la actual solicitud.

3.9.12. El 5 de mayo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017062419 del 9 de mayo de 2017 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Dapsona 100mg, Tableta.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

1. Ampliación de historia clínica en cuanto a los criterios clínicos, paraclínicos, serológicos, y/o biopsia para la realización del diagnóstico de Dermatitis Herpetiforme.

2. Allegar las terapias farmacológicas utilizadas por el paciente para el manejo de su patología especificando nombre del medicamento, dosis, tiempo de tratamiento, resultados, reacciones.

3. Allegar el reporte en físico del estado funcional de la paciente incluyendo los niveles de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PD), antes de iniciar este tipo de terapia.

4. Allegar los criterios clínicos para el descarte de otras patologías relacionadas como: prurigo, urticaria papulosa, dermatitis ampollosa, penfigoide ampoloso entre otros.

5. Allegar valoración del estado nutricional del paciente y la dieta recibida en la actualidad.

6. Allegar el plan de gestión de riesgo para el uso del producto solicitado

Cabe aclarar que los requerimientos emitidos por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora permiten acopiar a esta instancia de la información necesaria para evaluar en forma integral la solicitud y en ningún caso estos requerimientos suponen una aprobación.

3.9.13. El 5 de mayo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017062725 del 9 de mayo de 2017 allegado por Sanofi. Para el producto Vandetanib x 100 mg.

CONCEPTO. Revisada la información allegada con el Recurso de Reposición y la literatura científica disponible la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora precisa que para la evaluación del medicamento solicitado en calidad de vital no disponible se debe tener en cuenta que:

- El Decreto 481/2004 en su artículo 2 define el Medicamento vital no disponible: Es un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes
- En el Artículo 3º del mismo decreto establece la competencia para la determinación de medicamento vital no disponible. La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas
- El Artículo 4º del decreto en mención establece los Criterios para determinar que un medicamento es vital no disponible. “Para determinar la condición de un medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el Artículo 2º del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios: a) Que no se encuentre en fase de investigación clínica; b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades; c) Que no cuente con sustitutos en el mercado”
- El requisito para la inclusión en Normas Farmacológicas es que la sala especializada de medicamentos y productos Biológicos de la comisión revisora (SEMPB) haya aprobado la evaluación farmacológica del producto. (Evaluación de los estudios clínicos que demuestren la eficacia y seguridad del medicamento para la patología propuesta)
- Que la evaluación farmacológica se refiere a la evaluación que realiza la SEMPB de la eficacia y seguridad del medicamento (estudios preclínicos y clínicos), teniendo en cuenta las siguientes características del producto:

1. Eficacia

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 17 de 2017 Segunda Parte SEMPB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

2. Seguridad
3. Dosificación
4. Indicaciones
5. Contraindicaciones, interacciones, y advertencias
6. Relación beneficio-riesgo
7. Toxicidad
8. Farmacocinética
9. Condiciones de comercialización
10. Restricciones especiales

• Adicionalmente la norma hace exigible que se demuestre que se trate de un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento, que no se encuentre en fase de investigación clínica; que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades y que no cuente con sustitutos en el mercado de un paciente

• En el caso de la Historia clínica aportada y el medicamento Vandetanib solicitado para el manejo de Cáncer Medular de Tiroides:

1. No ha sido presentada la solicitud formal para la evaluación farmacológica del medicamento
2. El medicamento no ha sido incluido en las normas farmacológicas dado que no cuentan con la aprobación de la evaluación farmacológica
3. El Vandetanib no se encuentra incluido en el listado de medicamentos vitales no disponibles
4. No hay sopores de que la administradora de planes de beneficios haga parte de la solicitud al no tratarse de un medicamento vital no disponible.
5. No se incluye estado funcional del paciente, no se analiza los beneficios en paciente sin mutación en 10 y 11

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, no recomienda el uso en este caso en particular.

3.9.14. El 5 de mayo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017061699 del 9 de mayo de 2017 allegado por Shire Para el producto Inhibidor C1 CINRYZE® vial x 500 UI.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, el Instituto Nacional de Vigilancia de alimentos y medicamentos evidencia que se trata de una solicitud de continuidad de tratamiento del angioedema hereditario, donde el médico tratante describe que han disminuido las crisis del angioedema con el uso tanto del medicamento inhibidor C1 esterasa como del Icatibant y no describen presentación

de reacciones adversas asociadas al uso del medicamento autorizado. Frente a la tolerancia del medicamento y los beneficios que describe el médico especialista tratante, el Invima aprueba el uso del producto solicitado, que no se encuentra en el Listado de Medicamentos vitales no disponibles. Se requiere para próximas solicitudes describir los resultados del plan de gestión de riesgos, la participación de la administradora de planes de beneficios para mantener la adherencia al paciente y mantener la monitorización del paciente. Se recuerda consultar el sitio web <https://www.invima.gov.co/farmacovigilancia-invima/191-farmacovigilancia/farmacovigilancia/3608-reporte-de-eventos-adversos-a-medicamentos.html#reporte-en-línea> para el reporte de los eventos adversos al programa Nacional de Farmacovigilancia.

3.9.15. El 5 de mayo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017062421 del 9 de mayo de 2017 allegado por Audifarma Para el producto Nusinersen Solución Inyectable 2.4mg/mL.

CONCEPTO. Revisada la información allegada, la Sala especializada de medicamentos y productos biológicos de la Comisión Revisora precisa:

1. Sobre la Normatividad relacionada con los Medicamentos Vitales No disponibles:

1.1 El Decreto 481/2004 en su artículo 2 define el Medicamento vital no disponible: Es un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes

1.2 En el Artículo 3º establece la competencia para la determinación de medicamento vital no disponible. La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas.

1.3 El Artículo 4º establece los Criterios para determinar que un medicamento es vital no disponible. Para determinar la condición de un medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el Artículo 2º del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios: a) Que no se encuentre en fase de investigación clínica; b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades; c) Que no cuente con sustitutos en el mercado

2. El requisito para la inclusión en Normas Farmacológicas es haber aprobado la evaluación farmacológica

3. El Proceso de la evaluación farmacológica se refiere a la evaluación que realiza la SEMPB de la eficacia y seguridad del medicamento (estudios preclínicos y clínicos), teniendo en cuenta las siguientes características del producto:

- Eficacia
- Seguridad
- Dosificación
- Indicaciones
- Contraindicaciones, interacciones, y advertencias
- Relación beneficio-riesgo
- Toxicidad
- Farmacocinética
- Condiciones de comercialización
- Restricciones especiales

En el caso del medicamento solicitado se encuentran los siguientes hallazgos:

- 1- No se ha presentado al Invima la solicitud para la evaluación de la seguridad y eficacia del medicamento para el manejo de la atrofia muscular espinal 1
- 2- El medicamento no ha sido incluido en las normas farmacológicas dado que no cuentan con la aprobación de la evaluación farmacológica
- 3- El medicamento Nusinersen no se encuentra incluido en el listado de medicamentos vitales no disponibles
- 4- No adjuntaron reporte de estudios con los que confirmaron el diagnóstico de atrofia muscular espinal 1
- 5- No hay descripción del examen físico de la paciente (Examen neurológico, estado funcional entre otros)
- 6- No adjuntan plan de gestión de riesgos para el uso del medicamento

Es decir que no cumple con los criterios para ser considerado un Medicamento vital no disponible por lo anterior se recomienda Presentar a la sala especializada la solicitud de la evaluación farmacológica como lo establece el procedimiento en el Invima. <https://www.invima.gov.co/salas-especializadas-invima/239-salas-especializadas/sala-especializada-de-medicamentos-y-productos-bio/2970-evaluacion-farmacologica.html> cancelando la tarifa correspondiente y solicitando se estudie el ingreso al listado de medicamentos vitales no disponibles el medicamento allegando la evidencia del cumplimiento de los criterios que establece la norma vigente (Decreto 481 de 2004)

3.9.16. El 5 de mayo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017062731 del 9 de mayo de 2017 allegado por Sanofi Genzyme. Para el producto Vandetanib x 100 mg.

CONCEPTO. La Sala especializada de medicamentos y productos biológicos de la Comisión revisora ha revisado la información allegada y la disponible sobre el medicamento y las solicitudes al Invima identificando:

- El medicamento no ha sido presentado al Invima para solicitar autorización de comercialización
- No se encuentra en el listado de Medicamentos Vitales No disponibles
- Se trata de una continuidad en la que el médico tratante describe que hay mejoría según marcadores y tolerancia por parte de la paciente, después del uso por 8 meses
- Existe una autorización que aún se encuentra vigente hasta agosto de este año
- No han allegado un Plan de gestión del riesgo asociado al uso del medicamento solicitado

Por lo tanto la Sala especializada de medicamentos y productos biológicos de la Comisión revisora considera que se debe allegar:

Información explícita del seguimiento donde se verifiquen los beneficios atribuidos al uso del medicamento (Biomarcadores, paraclínicos e imagenología comparada entre otros)

Aplicación del test de Calidad de vida en pacientes con este tipo de patología

Los resultados de la aplicación del plan de Gestión de Riesgo asociado al uso de este medicamento

El respaldo de la Administradora de plan de beneficios para el trámite de este medicamento (No es un vital no disponible)

Información del interés por someter a evaluación farmacológica este producto.

3.9.17. El 8 de mayo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017063267 del 9 de mayo de 2017 allegado por Global Service Pharmaceutical. Para el producto Osimertinib x 80 mg.

CONCEPTO. Revisada la información allegada el Invima precisa que para la evaluación del medicamento solicitado en calidad de vital no disponible se debe tener en cuenta que:

- El Decreto 481/2004 en su artículo 2 define el Medicamento vital no disponible: Es un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes
- En el Artículo 3° del mismo decreto establece la competencia para la determinación de medicamento vital no disponible. La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima,

establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas

- El Artículo 4º del decreto en mención establece los Criterios para determinar que un medicamento es vital no disponible. “Para determinar la condición de un medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el Artículo 2º del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios: a) Que no se encuentre en fase de investigación clínica; b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades; c) Que no cuente con sustitutos en el mercado “
- El requisito para la inclusión en Normas Farmacológicas es que la sala especializada de medicamentos y productos Biológicos de la comisión revisora (SEMPB) haya aprobado la evaluación farmacológica del producto. (Evaluación de los estudios clínicos que demuestren la eficacia y seguridad del medicamento para la patología propuesta)
- Que la evaluación farmacológica se refiere a la evaluación que realiza la SEMPB de la eficacia y seguridad del medicamento (estudios preclínicos y clínicos), teniendo en cuenta las siguientes características del producto:

1. Eficacia
2. Seguridad
3. Dosificación
4. Indicaciones
5. Contraindicaciones, interacciones, y advertencias
6. Relación beneficio-riesgo
7. Toxicidad
8. Farmacocinética
9. Condiciones de comercialización
10. Restricciones especiales

- Adicionalmente la norma hace exigible que se demuestre que se trate de un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento, que no se encuentre en fase de investigación clínica; que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades y que no cuente con sustitutos en el mercado de un paciente
- En el caso del medicamento Osimertinib solicitado para el manejo del Adenocarcinoma de Células No pequeñas de Pulmón positivo para la mutación T790M.
- 1. No cuenta con evaluación farmacológica aprobada.

2. El medicamento no ha sido incluido en las normas farmacológicas dado que no cuentan con la aprobación de la evaluación farmacológica
 3. El Osimertinib no se encuentra incluido en el listado de medicamentos vitales no disponibles
 - Sobre la patología para la que solicitan el medicamento que el interesado debe allegar:
 1. Ampliación de historia clínica en cuanto a las terapias farmacológicas disponibles en el país utilizadas describiendo el: Nombre del medicamento, número de ciclos, tiempo de tratamiento, resultados, y de haberse presentado reacciones adversas allegar la información reportada al programa Nacional de farmacovigilancia mediante FOREAM o el aplicativo.
 2. Allegar reporte de paraclínicos donde se documente progresión de la enfermedad con el último tratamiento instaurado.
 3. Ampliar información sobre estado funcional de la paciente
 4. Allegar reporte en físico del resultado Histopatológico.
 5. El interesado debe allegar los resultados finales de los estudios clínicos fase II y fase III (AURA II y III)
 6. Allegar el plan de gestión de riesgo para el uso del producto solicitado teniendo en cuenta el concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitido en el Acta 3 de 2017 Numeral 3.1.1.2.
 7. Para garantizar la adherencia al tratamiento se requiere que documenten plan de manejo con los roles activos de la administradora de planes de beneficios, cuidadores y pacientes
- Cabe aclarar que los requerimientos emitidos permiten acopiar a esta instancia de la información necesaria para evaluar en forma integral la solicitud y en ningún caso estos requerimientos suponen una aprobación.

3.9.18. El 8 de mayo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017063228 ALCANCE 2017068835 del 9 de mayo de 2017 allegado por. Vitalchem Laboratories de Colombia S.A. Para el producto Ataluren 250 mg y 125 mg.

CONCEPTO. Revisada la información allegada el Invima precisa que para la evaluación del medicamento solicitado en calidad de vital no disponible se debe tener en cuenta que:

- El Decreto 481/2004 en su artículo 2 define el Medicamento vital no disponible: Es un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de

baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes

- En el Artículo 3º del mismo decreto establece la competencia para la determinación de medicamento vital no disponible. La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas

- El Artículo 4º del decreto en mención establece los Criterios para determinar que un medicamento es vital no disponible. “Para determinar la condición de un medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el Artículo 2º del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios: a) Que no se encuentre en fase de investigación clínica; b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades; c) Que no cuente con sustitutos en el mercado “

- El requisito para la inclusión en Normas Farmacológicas es que la sala especializada de medicamentos y productos Biológicos de la comisión revisora (SEMPB) haya aprobado la evaluación farmacológica del producto. (Evaluación de los estudios clínicos que demuestren la eficacia y seguridad del medicamento para la patología propuesta)

- Que la evaluación farmacológica se refiere a la evaluación que realiza la SEMPB de la eficacia y seguridad del medicamento (estudios preclínicos y clínicos), teniendo en cuenta las siguientes características del producto:

1. Eficacia
2. Seguridad
3. Dosificación
4. Indicaciones
5. Contraindicaciones, interacciones, y advertencias
6. Relación beneficio-riesgo
7. Toxicidad
8. Farmacocinética
9. Condiciones de comercialización
10. Restricciones especiales

- Adicionalmente la norma hace exigible que se demuestre que se trate de un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento, que no se encuentre en fase de investigación clínica; que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades y que no cuente con sustitutos en el mercado de un paciente

• En el caso del medicamento Ataluren solicitado para el manejo de la Distrofia Muscular de Duchenne:

1. No ha sido presentada la solicitud formal para la evaluación farmacológica del medicamento
2. El medicamento no ha sido incluido en las normas farmacológicas dado que no cuentan con la aprobación de la evaluación farmacológica
3. El Ataluren no se encuentra incluido en el listado de medicamentos vitales no disponibles

Sobre el estado clínico actual del paciente y la evolución de su enfermedad para la que solicitan el medicamento se considera que el interesado debe allegar:

- Cuáles son los mecanismos que se van adoptar por parte de cuidadores, paciente, administradora de planes de beneficios, para garantizar la adherencia al tratamiento ya que existe incertidumbre si el paciente está recibiendo la dosis de la noche y falta de claridad sobre destino final de este medicamento.
- Allegar el concepto de la junta de bipedestación, ya que hay una recomendación de revisar el alto gasto energético del paciente con el actual estado de dificultad para la marcha y que en el examen físico describen que no puede levantarse de la silla. (Hay recomendación de silla de ruedas motorizada)
- Allegar evaluación del sistema óseo del paciente ya que el paciente ha recibido tratamiento continuo con Ataluren por 17 meses y existe un riesgo latente de fracturas óseas.
- Solicitar de manera formal la evaluación farmacológica del Ataluren según los requisitos estipulados por el Invima mediante el link: www.invima.gov.co/index.php/tramites-y-servicios/tramites.html?select1=2742&select2=2958

3.9.19. El 25 de abril de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la Respuesta al Requerimiento de importación correspondiente al radicado 2017038530 del 12 de mayo de 2017 allegado por Audifarma. Para el producto Sofosbuvir 400 mg.

CONCEPTO. Revisada la información allegada y el estado actual de los medicamentos que cuentan con registro sanitario vigente para el manejo de la Hepatitis C Crónica, se evidencia que ya se cuenta en el país con medicamento con Registro Sanitario Vigente (INVIMA 2017M-0017665), cuya disponibilidad ha sido reportada se estima para 90 – 120 días. Lo anterior conlleva a que se trata de caso de producto cuya eficacia y seguridad ya ha sido evaluada y aprobada, que se encuentra en normas farmacológicas, no se encuentra en el listado de medicamentos vitales no disponibles, pero no existe otra alternativa disponible en el mercado, útil para el estado clínico de la paciente de acuerdo con lo descrito por la médico tratante. Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y

Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprueba esta solicitud en este caso en particular. Se espera que la Administradora de planes de beneficios esté participando en esta solicitud y haga parte de los responsables del seguimiento y vigilancia de la adherencia y del reporte de las reacciones adversas asociadas al uso de este medicamento

3.9.20. El 9 de mayo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al Radicado 2017046830 del 11 de mayo de 2017 allegado por Valentech Pharma Colombia S.A.S. Para el producto Acido Cólico x 50 mg.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, el Invima considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, al haber ampliado la información de la historia clínica, referente al uso del medicamento bajo la autorización N 2016001795 del 30/11/2016, allegando el reporte molecular de la Deficiencia de delta 4-3 oexoesteroide (defecto congénito de la síntesis de ácidos biliares tipo 2 OMIM) y aportar los resultados de seguimiento de la función hepática que ha mostrado una disminución de más del 50% de los datos previos al uso del medicamento, aunado a la tolerancia por parte del paciente por lo tanto al tratarse de continuidad de uso en paciente con diagnóstico confirmado de defecto congénito de síntesis de ácidos biliares y de que el equipo de cuidado ha considerado que los beneficios han sido satisfactorias, el Invima considera que se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda ajustarse a las recomendaciones del fabricante para la administración del medicamento a lactantes y menores de edad, manteniendo la monitorización permanente durante uso del producto solicitado, con participación activa de la red de apoyo para garantizar adherencia al tratamiento integral y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.21. El 3 de mayo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente Urgencia Clínica radicado 2017060905 del 11 de mayo de 2017 allegado por JANSSEN. Para el producto Daratumumab x 400 mg.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para el manejo del Mieloma Múltiple en

recaída, de acuerdo al balance riesgo beneficio del equipo de cuidado médico tratante se trata de un caso excepcional que requiere manejo con producto que tiene evaluación farmacológica aprobada, cuyo registro sanitario se encuentra en trámite. Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Al no encontrarse en el listado de medicamentos vitales no disponibles se considera necesario que la administradora de planes de beneficios haga parte activa de esta solicitud, participando en la garantía de adherencia al tratamiento y en la monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.22. El 4 de mayo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la Urgencia Clínica 2017061752 de importación correspondiente del 11 de mayo de 2017 allegado por Amgen Biotecnológica S.A.S. Para el producto Blinatumomab 35 mcg.

CONCEPTO. Revisada la información allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evidencia que el medicamento solicitado no se encuentra en el Listado de medicamentos vitales no disponibles, se han utilizado los medicamentos disponibles en el mercado para el manejo de la Leucemia linfocítica aguda cromosoma Philadelphia negativo que se encuentra en refractariedad y recaída. Frente al balance riesgo beneficio realizado por el equipo de cuidado médico y plan de trasplante de medula ósea, la Sala considera aprobar el uso del medicamento por tratarse de un caso excepcional en donde se han agotado recursos terapéuticos que se encuentran autorizados para su comercialización y que la evaluación farmacológica fue aprobada, encontrándose el producto en trámite del registro sanitario. Se requiere que el médico tratante establezca la monitorización y vigilancia de acuerdo con el plan de gestión de riesgo frente a los eventos descritos en los estudios con el uso del medicamento que incluyen síndrome de liberación de citoquinas (CRS), alteraciones hematológicas, hepáticas, inmunológicas, toxicidad neurológica y alerta por pancreatitis. Deben realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos. Se recuerda que la solicitud no aplica para la realización de estudios con medicamentos en seres humanos y que se espera que la

Administradora de planes de beneficios del paciente conozca este trámite de su afiliado.

3.9.23. El 5 de mayo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente Urgencia Clínica 2017062669 del 11 de mayo de 2017 allegado por Human Bioscience. Para el producto Daunorrubicina Liposomal 50mg (2mg/ml).

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada y la información disponible en el Invima se evidencia que:

- No adjuntan evidencia científica que demuestre la eficacia y seguridad del producto solicitado, cuando ha existido un presunto fallo terapéutico con la antraciclina liposomal disponible
- Cuál es la red de apoyo para garantizar la adherencia al medicamento (Rol de la EPS o de su empresa administradora de planes de beneficios, rol de los cuidadores y del paciente)
- Cuál es el plan de gestión del riesgo asociado al uso del medicamento

Por lo tanto el interesado debe allegar

1. Los soportes (paraclínicos entre otros) en donde se documente la progresión de la enfermedad con el último tratamiento instaurado.
2. Ampliar la Historia Clínica que incluya el estado funcional del paciente y control de los niveles de Linfocitos T CD4 actualizados.
3. Adjuntar la copia del reporte con análisis al Programa Nacional de Farmacovigilancia del presunto Fallo terapéutico descrito con las terapias farmacológicas utilizadas
4. Ampliar la información relacionada con la red de apoyo del paciente (EPS, cuidador, programas de la administradora de planes de beneficios)

Cabe aclarar que los requerimientos emitidos por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora permiten acopiar a esta instancia de la información necesaria para evaluar en forma integral la solicitud y en ningún caso estos requerimientos suponen una aprobación

3.9.24. El 11 de mayo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017064931 del 11 de mayo de 2017 allegado por Global Service Pharmaceutical. Para el producto Osimertinib x 80 mg.

CONCEPTO: Revisada la información allegada el Invima precisa que para la evaluación del medicamento solicitado en calidad de vital no disponible se debe tener en cuenta que:

- El Decreto 481/2004 en su artículo 2 define el Medicamento vital no disponible: Es un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes
- En el Artículo 3° del mismo decreto establece la competencia para la determinación de medicamento vital no disponible. La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas
- El Artículo 4° del decreto en mención establece los Criterios para determinar que un medicamento es vital no disponible. “Para determinar la condición de un medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el Artículo 2° del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios: a) Que no se encuentre en fase de investigación clínica; b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades; c) Que no cuente con sustitutos en el mercado “
- El requisito para la inclusión en Normas Farmacológicas es que la sala especializada de medicamentos y productos Biológicos de la comisión revisora (SEMPB) haya aprobado la evaluación farmacológica del producto. (Evaluación de los estudios clínicos que demuestren la eficacia y seguridad del medicamento para la patología propuesta)
- Que la evaluación farmacológica se refiere a la evaluación que realiza la SEMPB de la eficacia y seguridad del medicamento (estudios preclínicos y clínicos), teniendo en cuenta las siguientes características del producto:
 1. Eficacia
 2. Seguridad
 3. Dosificación
 4. Indicaciones
 5. Contraindicaciones, interacciones, y advertencias
 6. Relación beneficio-riesgo
 7. Toxicidad
 8. Farmacocinética
 9. Condiciones de comercialización
 10. Restricciones especiales

Adicionalmente la norma hace exigible que se demuestre que se trate de un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento, que no se encuentre en fase de investigación clínica; que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades y que no cuente con sustitutos en el mercado de un paciente

- En el caso del medicamento Osimertinib solicitado para el manejo del Adenocarcinoma de Células No pequeñas de Pulmón positivo para la mutación T790M.

1. No cuenta con evaluación farmacológica aprobada.

2. El medicamento no ha sido incluido en las normas farmacológicas dado que no cuentan con la aprobación de la evaluación farmacológica

3. El Osimertinib no se encuentra incluido en el listado de medicamentos vitales no disponibles

- Sobre la patología para la que solicitan el medicamento que el interesado debe allegar:

1. Ampliación de historia clínica en cuanto a las terapias farmacológicas utilizadas describiendo el: Nombre del medicamento, número de ciclos, tiempo de tratamiento, resultados, reacciones.

2. Reporte en físico de paraclínicos donde se documente progresión de la enfermedad con el último tratamiento instaurado.

3. Especificar el estado funcional de la paciente

4. Allegar reporte Histopatológico.

5. Allegar el reporte molecular para la Mutación T790 descrita en la historia clínica

6. De haberse presentado fallo terapéutico allegar el reporte al Programa Nacional de Farmacovigilancia a través de la plataforma virtual.

7. El interesado debe allegar los resultados finales de los estudios clínicos fase II y fase III (AURA II y III)

8. Allegar el plan de gestión de riesgo para el uso del producto solicitado teniendo en cuenta el concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitido en el Acta 3 de 2017 Numeral 3.1.1.2.

9. Para garantizar la adherencia al tratamiento se requiere que documenten plan de manejo con los roles activos de la administradora de planes de beneficios, cuidadores y pacientes

Cabe aclarar que los requerimientos emitidos por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora permiten acopiar a esta instancia de la información necesaria para evaluar en forma integral la solicitud y en ningún caso estos requerimientos suponen una aprobación.

3.9.25. El 10 de mayo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada

de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente Respuesta al Auto del Radicado 2017042468 del 11 de mayo de 2017 allegado por Global Service Pharmaceutical. Para el producto Lumacaftor x 200 mg/lvacaftor 125 mg.

CONCEPTO: Revisada la información allegada el Invima precisa que para la evaluación del medicamento solicitado en calidad de vital no disponible se debe tener en cuenta que:

- El Decreto 481/2004 en su artículo 2 define el Medicamento vital no disponible: Es un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes

- En el Artículo 3º del mismo decreto establece la competencia para la determinación de medicamento vital no disponible. El Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas

- El Artículo 4º del decreto en mención establece los Criterios para determinar que un medicamento es vital no disponible. “Para determinar la condición de un medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el Artículo 2º del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios: a) Que no se encuentre en fase de investigación clínica; b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades; c) Que no cuente con sustitutos en el mercado “

- El requisito para la inclusión en Normas Farmacológicas es que la sala especializada de medicamentos y productos Biológicos de la comisión revisora (SEMPB) haya aprobado la evaluación farmacológica del producto. (Evaluación de los estudios clínicos que demuestren la eficacia y seguridad del medicamento para la patología propuesta)

- Que la evaluación farmacológica se refiere a la evaluación que realiza la SEMPB de la eficacia y seguridad del medicamento (estudios preclínicos y clínicos), teniendo en cuenta las siguientes características del producto:

1. Eficacia
2. Seguridad
3. Dosificación

4. Indicaciones
5. Contraindicaciones, interacciones, y advertencias
6. Relación beneficio-riesgo
7. Toxicidad
8. Farmacocinética
9. Condiciones de comercialización
10. Restricciones especiales

• Adicionalmente la norma hace exigible que se demuestre que se trate de un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento, que no se encuentre en fase de investigación clínica; que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades y que no cuente con sustitutos en el mercado de un paciente

En el caso del medicamento Lumacaftor/Ivacaftor solicitado para el manejo de la Fibrosis Quística del Páncreas en pacientes que poseen la mutación F508 en el gen CFTR:

1. No ha sido presentada la solicitud formal para la evaluación farmacológica del medicamento
2. El medicamento no ha sido incluido en las normas farmacológicas dado que no cuentan con la aprobación de la evaluación farmacológica
3. El Lumacaftor/Ivacaftor no se encuentra incluido en el listado de medicamentos vitales no disponibles

Sobre la patología para la que solicitan el medicamento el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento al no allegar evidencia científica robusta del producto solicitado (adjunto estudios de extensión fase III) sumado a que el producto Lumacaftor/Ivacaftor no ha sido sometido a evaluación farmacológica (estudios preclínicos-clínicos) que demuestre la seguridad y eficacia del medicamento, el Invima, niega la actual solicitud.

3.9.26. El 10 de mayo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la Recurso de reposición 2017054928 correspondiente importación del 12 de mayo de 2017 allegado por Solmedical. Para el producto Sofosbuvir 400 mg.

CONCEPTO: Se ha revisado la información allegada y el estado actual de la disponibilidad de los medicamentos que cuentan con registro sanitario vigente para el manejo de la Hepatitis viral C Crónica y de las acciones del programa Nacional contra la hepatitis viral, se evidencia que ya se cuenta en el país con medicamento con Registro Sanitario Vigente (INVIMA 2017M-0017665), cuya disponibilidad ha sido reportada se estima para 90 – 120 días y que el Ministerio de

Salud y protección social mediante Resolución 1692 de 2017 publico la compra centralizada de medicamentos para la hepatitis viral C que puede estar en el país en un tiempo similar. Lo anterior conlleva a que se trata de caso de producto cuya eficacia y seguridad ya ha sido evaluada y aprobada por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, que adicionalmente se encuentra en normas farmacológicas pero no se encuentra en el listado de medicamentos vitales no disponibles. Para el caso del paciente aún no existe otra alternativa disponible en el mercado útil de acuerdo con lo descrito por el médico especialista tratante y la Guía de Práctica Clínica para la tamización, diagnóstico y tratamiento de personas con infección por el virus de la hepatitis C. Por lo anterior el Invima aprueba esta solicitud en este caso en particular. Se espera la participación activa de la red de apoyo (Cuidadores, equipo de cuidado médico y administradora de planes de beneficios) en el seguimiento y vigilancia de la adherencia al tratamiento integral, como en el manejo de los riesgos asociados al uso de este producto dada la comorbilidad descrita en los soportes clínicos (revisar plan de gestión de riesgo). Se recuerda la obligatoriedad del reporte de las reacciones adversas al programa Nacional de Farmacovigilancia

3.9.27. El 11 de mayo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017034402 del 12 de mayo de 2017 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Metreleptin 11.3mg Polvo Liofilizado.

CONCEPTO: Revisada la información allegada el Invima precisa que para la evaluación del medicamento solicitado en calidad de vital no disponible se debe tener en cuenta que:

- El Decreto 481/2004 en su artículo 2 define el Medicamento vital no disponible: Es un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes
- En el Artículo 3º del mismo decreto establece la competencia para la determinación de medicamento vital no disponible. El Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas
- El Artículo 4º del decreto en mención establece los Criterios para determinar que un medicamento es vital no disponible. “Para determinar la condición de un medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el Artículo 2º del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios: a) Que no se encuentre en fase de investigación clínica; b) Que no se encuentre

comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades; c) Que no cuente con sustitutos en el mercado “

- El requisito para la inclusión en Normas Farmacológicas es que la sala especializada de medicamentos y productos Biológicos de la comisión revisora (SEMPB) haya aprobado la evaluación farmacológica del producto. (Evaluación de los estudios clínicos que demuestren la eficacia y seguridad del medicamento para la patología propuesta)

- Que la evaluación farmacológica se refiere a la evaluación que realiza la SEMPB de la eficacia y seguridad del medicamento (estudios preclínicos y clínicos), teniendo en cuenta las siguientes características del producto:

1. Eficacia
2. Seguridad
3. Dosificación
4. Indicaciones
5. Contraindicaciones, interacciones, y advertencias
6. Relación beneficio-riesgo
7. Toxicidad
8. Farmacocinética
9. Condiciones de comercialización
10. Restricciones especiales

- Adicionalmente la norma hace exigible que se demuestre que se trate de un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento, que no se encuentre en fase de investigación clínica; que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades y que no cuente con sustitutos en el mercado de un paciente

- En el caso del medicamento Metreleptin solicitado para el manejo de la Lipodistrofia Congénita Generalizada:

1. No ha sido presentada la solicitud formal para la evaluación farmacológica del medicamento
2. El medicamento no ha sido incluido en las normas farmacológicas dado que no cuentan con la aprobación de la evaluación farmacológica
3. El Metreleptin no se encuentra incluido en el listado de medicamentos vitales no disponibles

Sobre la patología para la que solicitan el medicamento el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento al no allegar reporte en físico de la secuenciación del gen AGPAT2, no allegan reporte en físico actualizado del estado funcional de la paciente, no allegan tamizaje de la presión arterial sumado a que el producto no ha sido sometido a la evaluación farmacológica (estudios preclínicos-

clínicos) que demuestre la seguridad y eficacia del medicamento ,el Invima , niega la actual solicitud.

3.9.28. El 16 de mayo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico para Tutela 2016158562 frente a la solicitud de importación correspondiente del 16 de mayo de 2017 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing. Para el producto Cidofovir 375 mg/5mL.

CONCEPTO: Revisada la información allegada con la tutela y la literatura científica disponible la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora precisa que para la evaluación del medicamento solicitado en calidad de vital no disponible se debe tener en cuenta que:

- El Decreto 481/2004 en su artículo 2 define el Medicamento vital no disponible: Es un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes
- En el Artículo 3º del mismo decreto establece la competencia para la determinación de medicamento vital no disponible. La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas
- El Artículo 4º del decreto en mención establece los Criterios para determinar que un medicamento es vital no disponible. “Para determinar la condición de un medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el Artículo 2º del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios: a) Que no se encuentre en fase de investigación clínica; b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades; c) Que no cuente con sustitutos en el mercado”
- El requisito para la inclusión en Normas Farmacológicas es que la sala especializada de medicamentos y productos Biológicos de la comisión revisora (SEMPB) haya aprobado la evaluación farmacológica del producto. (Evaluación de los estudios clínicos que demuestren la eficacia y seguridad del medicamento para la patología propuesta)

• Que la evaluación farmacológica se refiere a la evaluación que realiza la SEMPB de la eficacia y seguridad del medicamento (estudios preclínicos y clínicos), teniendo en cuenta las siguientes características del producto:

1. Eficacia
2. Seguridad
3. Dosificación
4. Indicaciones
5. Contraindicaciones, interacciones, y advertencias
6. Relación beneficio-riesgo
7. Toxicidad
8. Farmacocinética
9. Condiciones de comercialización
10. Restricciones especiales

• Adicionalmente la norma hace exigible que se demuestre que se trate de un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento, que no se encuentre en fase de investigación clínica; que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades y que no cuente con sustitutos en el mercado de un paciente

• En el caso de la Historia clínica aportada y el medicamento Cidofovir solicitado para el manejo de la Papilomatosis Laríngea recurrente:

1. No ha sido presentada la solicitud formal para la evaluación farmacológica del medicamento
2. El medicamento no ha sido incluido en las normas farmacológicas dado que no cuentan con la aprobación de la evaluación farmacológica
3. El Cidofovir no se encuentra incluido en el listado de medicamentos vitales no disponibles
4. Revisada la información allegada, además de una revisión técnica de la literatura científica disponible, se encuentra que no hay evidencia técnica que demuestre que el uso del Cidofovir sea eficaz y seguro en el tratamiento de los pacientes que cursan con papilomatosis laríngea recurrente (uso intralesional) ni hay beneficios significativos relacionados con la severidad de la infección ni de la calidad de vida general. No hay aprobación por agencias sanitarias para usar este producto en la patología propuesta.

Por lo tanto la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica que no existe evidencia robusta que soporte la seguridad y eficacia del producto por lo que no recomienda el uso para este caso

en particular.

3.9.29. El 12 de mayo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente Respuesta al requerimiento del Auto del Radicado 2017045626 del 15 de mayo de 2017 allegado por Global Market Alliance. Para el producto Aztreonam 75 mg.

CONCEPTO: Revisada la información allegada el Invima precisa que para la evaluación del medicamento solicitado en calidad de vital no disponible se debe tener en cuenta que:

- El Decreto 481/2004 en su artículo 2 define el Medicamento vital no disponible: Es un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes
- En el Artículo 3º del mismo decreto establece la competencia para la determinación de medicamento vital no disponible el Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible , establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas
- El Artículo 4º del decreto en mención establece los Criterios para determinar que un medicamento es vital no disponible. “Para determinar la condición de un medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el Artículo 2º del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios: a) Que no se encuentre en fase de investigación clínica; b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades; c) Que no cuente con sustitutos en el mercado “
- El requisito para la inclusión en Normas Farmacológicas es que la sala especializada de medicamentos y productos Biológicos de la comisión revisora (SEMPB) haya aprobado la evaluación farmacológica del producto. (Evaluación de los estudios clínicos que demuestren la eficacia y seguridad del medicamento para la patología propuesta)
- Que la evaluación farmacológica se refiere a la evaluación que realiza la SEMPB de la eficacia y seguridad del medicamento (estudios preclínicos y clínicos),

teniendo en cuenta las siguientes características del producto:

- Eficacia
 - Seguridad
 - Dosificación
 - Indicaciones
 - Contraindicaciones, interacciones, y advertencias
 - Relación beneficio-riesgo
 - Toxicidad
 - Farmacocinética
 - Condiciones de comercialización
 - Restricciones especiales
- Adicionalmente la norma hace exigible que se demuestre que se trate de un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento, que no se encuentre en fase de investigación clínica; que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades y que no cuente con sustitutos en el mercado de un paciente
 - En el caso del medicamento Aztreonam Solución Inhalada solicitado para el manejo de la Infección Crónica por Pseudomona Aeruginosa en pacientes con Fibrosis Quística:

1. Actualmente se encuentra disponible en el país el Aztreonam en solución inyectable lo que implica el no cumplimiento de los criterios establecidos en la normatividad vigente (Decreto 481/2004) para considerar la forma farmacéutica de solución para inhalación del Aztreonam como un medicamento vital no disponible

2. No ha sido presentada la solicitud formal para la evaluación farmacológica del medicamento en esa forma farmacéutica.

3. El medicamento no ha sido incluido en las normas farmacológicas dado que no cuentan con la aprobación de la evaluación farmacológica

4. El Aztreonam Solución Inhalada no se encuentra incluido en el listado de medicamentos vitales no disponibles.

Sobre la patología para la que solicitan el medicamento el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento, al no explicar los criterios clínicos para no usar alternativas disponibles en el país: Aztreonam inyectable, no describen en forma explícita las terapias farmacológicas utilizadas teniendo en cuenta el tiempo de tratamiento, resultados, reacciones, no allegan reporte en físico del estado funcional del paciente, no allegan reporte en físico molecular con la cual se realizó el diagnóstico de Fibrosis Quística, por lo anterior el Invima, niega la actual solicitud.

3.9.30. El 11 de Mayo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente Alcance 2017060904 Radicado 2017065945 del 15 de mayo de 2017 allegado por Janssen Pharmaceutical Companies. Para el producto Daratumumab x 400 mg.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada y la información disponible, se evidencia que:

El Daratumumab cuenta con evaluación farmacológica aprobada por la sala especializada de medicamentos y productos biológicos.

El interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la historia clínica sobre las alternativas terapéuticas disponibles utilizadas, allegando el reporte en físico en donde se evidencia progresión de la enfermedad, reporte del estado funcional y del examen físico. Teniendo en cuenta que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para el manejo de la patología del paciente (Mieloma Múltiple) con más de tres líneas previas de terapia incluyendo inhibidores de proteosoma (PI) y agentes inmunomoduladores (IMiD) a pesar de lo cual presenta recaída y refractariedad.

Por lo anterior el Invima considera que está justificado el uso del producto solicitado en este caso en particular. Se requiere participación activa de la red de apoyo (entidad administradora de plan de beneficios, cuidadores, equipo de cuidado médico) para la monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y el seguimiento de acuerdo a lo estipulado en el plan de gestión del riesgo asociado al medicamento y la detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares -Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.31. El 11 de Mayo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017035998 del 15 de Mayo de 2017 allegado por Audifarma S.A.. Para el producto Metreleptin 11.3mg Polvo Liofilizado.

CONCEPTO: Revisada la información allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora precisa que para la evaluación del medicamento solicitado en calidad de vital no disponible se debe tener en cuenta que:

El Decreto 481/2004 en su artículo 2 define el Medicamento vital no disponible: Es un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o

aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes

En el Artículo 3º del mismo decreto establece la competencia para la determinación de medicamento vital no disponible. La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas

El Artículo 4º del decreto en mención establece los Criterios para determinar que un medicamento es vital no disponible. “Para determinar la condición de un medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el Artículo 2º del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios: a) Que no se encuentre en fase de investigación clínica; b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades; c) Que no cuente con sustitutos en el mercado “

El requisito para la inclusión en Normas Farmacológicas es que la sala especializada de medicamentos y productos Biológicos de la comisión revisora (SEMPB) haya aprobado la evaluación farmacológica del producto. (Evaluación de los estudios clínicos que demuestren la eficacia y seguridad del medicamento para la patología propuesta)

Que la evaluación farmacológica se refiere a la evaluación que realiza la SEMPB de la eficacia y seguridad del medicamento (estudios preclínicos y clínicos), teniendo en cuenta las siguientes características del producto:

1. Eficacia
2. Seguridad
3. Dosificación
4. Indicaciones
5. Contraindicaciones, interacciones, y advertencias
6. Relación beneficio-riesgo
7. Toxicidad
8. Farmacocinética
9. Condiciones de comercialización
10. Restricciones especiales

Adicionalmente la norma hace exigible que se demuestre que se trate de un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento, que no se encuentre en fase de investigación clínica; que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades y que no cuente con sustitutos en el mercado de un paciente

En el caso del medicamento Metreleptin solicitado para el manejo de la Lipodistrofia Congénita Generalizada:

1. No ha sido presentada la solicitud formal para la evaluación farmacológica del medicamento
2. El medicamento no ha sido incluido en las normas farmacológicas dado que no cuentan con la aprobación de la evaluación farmacológica
3. El Metreleptin no se encuentra incluido en el listado de medicamentos vitales no disponibles Sobre la patología para la que solicitan el medicamento el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento al no allegar reporte en físico de la secuenciación del gen AGPAT2, no allegan reporte en físico actualizado del estado funcional de la paciente, sumado a que el producto no ha sido sometido formalmente a la evaluación farmacológica (estudios preclínicos-clínicos) que demuestre la seguridad y eficacia del medicamento ,la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, niega la actual solicitud.

3.10. DERECHOS DE PETICIÓN

3.10.1. RADICADO 17028259

Fecha : 10/03/2017
Interesado : Tecnoquímicas

El interesado presenta la Sala de Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora el siguiente planteamiento:

Tenemos un desarrollo de Ketoprofeno liberación prolongada en cápsula por 150mg, libera 75mg de forma inmediata y 75mg en forma prolongada similar al Bi-profenid de Sanofi-Aventis. Como Ketoprofeno es una molécula con más de 40 años de uso, nos encontramos el innovador de este producto. Nuestro desarrollo es similar a la tecnología de liberación usada por Biprofenid, con los mismos perfiles de liberación in vitro. Como este Bi-profenid ya está aprobado en Colombia.

- ¿Podemos hacer el estudio de bioequivalencia comparativa contra ellos?
- En caso contrario ¿contra qué producto de referencia que tenga igual concentración y forma de liberación nos sugieren? Los que hemos encontrado de Mylan tienen 100mg o 200mg.

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

3.12. ACLARACIONES

3.12.1. Z-BEC® GRANULADO

Radicado : 17027950
 Fecha : 10/03/2017
 Interesado : Pfizer S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar los conceptos emitidos en el Acta No. 27 de 2016, numeral 3.1.7.2 y Acta No. 14 de 2014, numeral 3.4.9., en el sentido de mantener el producto de la referencia en la Norma Farmacológica 21.4.2.2.N20 toda vez que la composición del producto no se enmarca dentro de los límites permitidos para la categoría de suplemento dietario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que para mantener la calidad de suplemento dietario el interesado debe ajustar las concentraciones de sus componentes. En ese sentido, para optar por la clasificación como medicamento deben ajustarse a la definición de medicamento: Es aquél preparado farmacéutico obtenido a partir de principios activos, con o sin sustancias auxiliares, presentado bajo forma farmacéutica que se utiliza para la prevención, alivio, diagnóstico, tratamiento, curación o rehabilitación de la enfermedad. Los envases, rótulos, etiquetas y empaques hacen parte integral del medicamento, por cuanto éstos garantizan su calidad, estabilidad y uso adecuado. Adicionalmente, Sala aclara que debe existir una indicación específica en los déficits de vitaminas específicas y allegar los estudios que demuestren la eficacia y seguridad de la actual composición.

El presente concepto se hace extensivo a todos los productos que se encuentren clasificados como medicamentos pero que no tienen una indicación aprobada para el manejo de los déficit de vitaminas específicas y/o aquellos que a la fecha no han llegado estudios que demuestren seguridad y eficacia para la indicación propuesta.

3.12.2. LIFERTRON PLUS

Expediente : 19949361
 Radicado : 2015093635
 Fecha : 2015/10/13
 Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: DI- Alfatocoferil Acetato / Vitamina E Sintética (Equivalente A 400,00ui De Vitamina E) - Vitamina A Palmitato (1,700,000ui) (Equivalente A 5000,00ui De Vitamina A) - L (+) Selenio metionina 5000,00 Mcg/G (Equivalente A 200,00mcg De Selenio) - Óxido De Zinc 80.35% Zn (Plomo <10ppm) (Equivalente A 40,00mg De Zinc) –

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones: Deficiencia de vitaminas A y E, minerales, zinc y selenio.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes. Hipervitaminosis A y E.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la composición cualicuantitativa (concentración de vitaminas y minerales) del producto, sus Indicaciones, contraindicaciones y advertencias y condición de venta, dando cumplimiento a lo establecido en la norma farmacológica 21.4.2.3 N10 y teniendo en cuenta que la cantidad reportada sobrepasan los valores de referencia diarios pero no el Nivel de ingesta máximo tolerable para suplementos dietarios establecidos en el anexo 1 del Decreto 3863 de 2008; es necesario contar con dicha información para continuar con el proceso de evaluación de la solicitud de renovación del Registro Sanitario allegada bajo radicado No. 2015093635 del 22/07/2015, expediente: 19949361. La información farmacológica solicitada actualmente es la siguiente: Indicaciones (del registro): Suplemento de dietas deficientes en los componentes de la fórmula, complemento dietético. Contraindicaciones y advertencias: Ninguna conocida. Condición de venta: Con receta médica Tener en cuenta los conceptos de la Sala Especializada emitidos para este mismo producto: Acta No. 34 de 2004 numeral 2.3.3.

Concepto: La Comisión Revisora no acepta el producto por cuanto se desconocen patologías generadas por deficiencias selectivas de los componentes de la fórmula propuesta, adicionalmente la concentración de zinc supera lo aceptado en Norma Farmacológica. Acta No. 09 de 2005 numeral 2.12.1

Concepto: Revisada la información presentada por el interesado para el producto en respuesta, al Acta No. 34 de 2004 numeral 2.3.3 la Comisión Revisora, la considera adecuada y recomienda su aceptación. La respuesta que allegó el interesado con respecto a lo conceptuado en el Acta No. 34 de 2004 numeral 2.3.3 fue la siguiente: El laboratorio Procaps S.A. solicita la inclusión de su producto en normas, dado que existe el producto Acevital Tabletas de Laboratorios Lutecia De Colombia S.A., el cual contiene los mismos principios activos y en las misma cantidades que el producto de Procaps y para el cual el INVIMA concedió Registro Sanitario número INVIMA 2002M-0001858. Se informa a la Sala Especializada que actualmente el Registro Sanitario citado por el interesado está cancelado desde el año 2011.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que para mantener la calidad de suplemento dietario el interesado debe ajustar las concentraciones de sus componentes. En ese sentido, para optar por la clasificación como medicamento deben ajustarse a la definición de medicamento: Es aquél preparado farmacéutico obtenido a partir de principios activos, con o sin sustancias auxiliares, presentado bajo forma farmacéutica que se utiliza para la prevención, alivio, diagnóstico, tratamiento, curación o rehabilitación de la enfermedad. Los envases, rótulos, etiquetas y empaques hacen parte integral del medicamento, por cuanto éstos garantizan su calidad, estabilidad y uso adecuado. Adicionalmente, Sala aclara que debe existir una indicación específica en los déficits de vitaminas específicas y allegar los estudios que demuestren la eficacia y seguridad de la actual composición.

El presente concepto se hace extensivo a todos los productos que se encuentren clasificados como medicamentos pero que no tienen una indicación aprobada para el manejo de los déficit de vitaminas específicas y/o aquellos que a la fecha no han llegado estudios que demuestren seguridad y eficacia para la indicación propuesta.

3.12.3. PEDIAVIT JALEA

Expediente : 19942637
 Radicado : 15115069
 Fecha : 28/10/2015
 Interesado : Procaps S.A.

Composición: Cada 100 mL contiene ácido ascórbico 1000 mg, gluconato ferroso dihidrato (equiv. a 16 mg/5mL de hierro) 2764 mg, nicotinamida 200 mg, piridoxina clorhidrato (vitamina B6) (equiv. a 1,3mg/5mL de piridoxina) 32 mg, riboflavina 5 fosfato sódica (equiv. a 2mg/5mL de riboflavina) 54,8 mg, tiamina clorhidrato (equiv.a 2,0mg/5mL de tiamina) 50,8 mg, vitamina A palmitato (equivalente a 3400UI/5ml de vitamina A) 40 mg, cianocobalamina(vitamina B12) (1:1000) (equivalente. a 5 µg/5 mL de cianocobalamina) 100 mg, vitamina E sintética/ DL-alfatocoferil acetato (equiv. a 8,33UI/5mL de vitamina E 166,6 mg, vitamina D3 1000000UI/g (equiv.a 500UI/5mL de vit. D) 10 mg

Forma farmacéutica: Jalea

Indicaciones: Suplemento vitamínico con hierro

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al concepto emitido en el Acta No. 08 de 2015, numeral 3.12.24, con el fin de justificar el uso del producto Pediavit Jalea como suplemento vitamínico para niños menores de dos años.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que para mantener la calidad de suplemento dietario el interesado debe ajustar las concentraciones de sus componentes. En ese sentido, para optar por la clasificación como medicamento deben ajustarse a la definición de medicamento: Es aquél preparado farmacéutico obtenido a partir de principios activos, con o sin sustancias auxiliares, presentado bajo forma farmacéutica que se utiliza para la prevención, alivio, diagnóstico, tratamiento, curación o rehabilitación de la enfermedad. Los envases, rótulos, etiquetas y empaques hacen parte integral del medicamento, por cuanto éstos garantizan su calidad, estabilidad y uso adecuado. Adicionalmente, la Sala aclara que debe existir una indicación específica en los déficits de vitaminas específicas y allegar los estudios que demuestren la eficacia y seguridad de la actual composición. Así mismo, los suplementos están aceptados para niños de 4 años en adelante. En consecuencia deben acogerse al Decreto 3863 de 2008.

El presente concepto se hace extensivo a todos los productos que se encuentren clasificados como medicamentos pero que no tienen una indicación aprobada para el manejo de los déficit de vitaminas específicas y/o aquellos que a la fecha no han llegado estudios que demuestren seguridad y eficacia para la indicación propuesta.

3.12.4. PEDIAVIT ZINC

Expediente : 19940150
 Radicado : 2013084392
 Fecha : 2013/07/30
 Fecha CR : 2015/10/19
 Interesado : Procaps S.A.

Composición:

Cada mL de solución oral contiene:

Ácido ascórbico 100mg. D-pantenol (Dexpantenol) 4.90 mg. Gluconato ferroso dihidrato 42.84 mg equivalente a hierro elemental 5.00 mg, Nicotinamida 20 mg, Piridoxina clorhidrato (vitamina B6) 1.50 mg, Riboflavina 5 fosfato sódica 3.4364 mg equivalente a Riboflavina Base 2.50 mg, Tiamina clorhidrato 3.00 mg, Vitamina A palmitato (1.700.000 U.I.)/5 mg equivalente a Vitamina A 8500 U.I. Vitamina B12 (1:1000) equivalente a

Cianocobalamina 6 µg, Vitamina D3 (1.000.000 UI/g) 1.7 mg equivalente a Vitamina D 1700 U.I., Sulfato de zinc monohidratado equivalente a zinc 11.25 mg.

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: Suplemento vitamínico con minerales.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora repuesta al auto generado por concepto emitido mediante Acta No. 07 de abril de 2015 numeral 3.1.2.1 de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, con el fin de que se confirme la inclusión de la norma farmacológica, Indicaciones, contraindicaciones y condición de venta y si es posible la dosificación.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que para mantener la calidad de suplemento dietario el interesado debe ajustar las concentraciones de sus componentes. En ese sentido, para optar por la clasificación como medicamento deben ajustarse a la definición de medicamento: Es aquél preparado farmacéutico obtenido a partir de principios activos, con o sin sustancias auxiliares, presentado bajo forma farmacéutica que se utiliza para la prevención, alivio, diagnóstico, tratamiento, curación o rehabilitación de la enfermedad. Los envases, rótulos, etiquetas y empaques hacen parte integral del medicamento, por cuanto éstos garantizan su calidad, estabilidad y uso adecuado. Adicionalmente, la Sala aclara que debe existir una indicación específica en los déficits de vitaminas específicas y allegar los estudios que demuestren la eficacia y seguridad de la actual composición. Así mismo, los suplementos están aceptados para niños de 4 años en adelante. En consecuencia deben acogerse al Decreto 3863 de 2008.

El presente concepto se hace extensivo a todos los productos que se encuentren clasificados como medicamentos pero que no tienen una indicación aprobada para el manejo de los déficit de vitaminas específicas y/o aquellos que a la fecha no han llegado estudios que demuestren seguridad y eficacia para la indicación propuesta.

3.12.5. KEVZARA®

Expediente : 20107438

Radicado : 2016040180/2016164714/2017069688

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 17 primera parte de 2017, numeral 3.1.1.2., en el sentido de indicar que la composición y forma farmacéutica para el producto de la referencia es la siguiente:

Composición:

Cada jeringa pre llenada contiene 150 mg/1,14 mL de Sarilumab (131,6 mg/mL).
Cada jeringa pre llenada contiene 200 mg/1,14 mL de Sarilumab (175 mg/mL).

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea en jeringa pre llenada

3.12.6. RECORMON POLVO LIOFILIZADO 50.000 UI/10 mL

Expediente : 20033691
Radicado : 2016097483

CONCEPTO: La Sala Especializada de medicamentos y productos Biológicos de la comisión revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 24 de 2016 Primera Parte numeral 3.1.3.1., en el sentido de corregir las reacciones adversas, dosificación y grupo etario:

Siendo lo correcto lo siguiente:

Reacciones Adversas:

De acuerdo con los resultados de los ensayos clínicos en 1725 pacientes, es de esperarse reacciones adversas en aproximadamente un 8% de los pacientes tratados con Recormon.

Pacientes con anemia por insuficiencia renal crónica:

Las reacciones adversas más frecuentes (frecuencia del 1-10%), en especial durante la fase inicial del tratamiento con Recormon, son los episodios hipertensivos consistentes en hipertensión o crisis hipertensivas con o sin síntomas de tipo encefalopático (por ejemplo: cefalea y estado confusional, trastornos sensitivomotores –como alteraciones del habla o deterioro de la marcha– e incluso crisis tonicoclónicas). Estas elevaciones de la tensión arterial pueden producirse en pacientes normotensos o pueden consistir en un agravamiento de una hipertensión ya existente.

Pueden producirse trombosis de la fístula arteriovenosa, sobre todo en pacientes con tendencia a la hipotensión y en los que hayan presentado complicaciones de la fístula (por ejemplo: estenosis, aneurismas). En la mayoría de los casos, se observa una reducción de los valores séricos de ferritina al mismo tiempo que un aumento de la Hb. También se han descrito casos aislados de aumentos transitorios de potasio y fosfatos en suero.

Pacientes con cáncer tratados con quimioterapia que presentan anemia sintomática:

Los episodios hipertensivos son reacciones adversas frecuentes (1-10%), en especial durante la fase inicial del tratamiento:

En algunos pacientes se observa una reducción de los valores de hierro sérico. Los estudios clínicos han mostrado una mayor frecuencia de episodios tromboembólicos en los pacientes con cáncer tratados con Recormon que en los sujetos de control no tratados o tratados con placebo. En los pacientes tratados con Recormon, esta incidencia era del 7%, frente al 4% en los sujetos de control (“frecuente” en ambos casos); ahora bien, no se ha asociado a un aumento de la mortalidad tromboembólica en comparación con los sujetos de control.

Dosificación y Grupo Etario:

Tratamiento de pacientes anémicos con insuficiencia renal crónica:

La solución reconstituida puede administrarse por vía subcutánea o intravenosa.

Si la vía elegida es la intravenosa, se inyectará la solución a lo largo de 2 minutos, aproximadamente; por ejemplo a los pacientes hemodializados a través de la fístula arteriovenosa al final de la diálisis.

En los pacientes no hemodializados debe preferirse siempre la administración subcutánea, con objeto de evitar la punción de venas periféricas.

En los pacientes con IRC, el objetivo del tratamiento es alcanzar un valor de Hb de 10-12 g/dL. No debe superarse una cifra de Hb de 12 g/dL.

Si el aumento de la hemoglobina es superior a 2 g/dL (1,3 mmol/L) en 4 semanas, deberá contemplarse una reducción apropiada de la dosis. En presencia de hipertensión o de enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares o vasculares periféricas ya existentes, el aumento semanal de Hb y el valor diana de Hb deberán determinarse de forma individualizada, teniendo en cuenta el cuadro clínico. Debe mantenerse una vigilancia estrecha de los pacientes para garantizar la utilización

de la dosis más baja posible de Recormon que proporcione un control adecuado de los síntomas de anemia.

El tratamiento con Recormon consta de dos fases.

1. Fase de corrección

- Administración subcutánea (todas las formas farmacéuticas):

La dosis inicial es de 3 x 20 UI/kg de peso por semana. Puede aumentarse la dosis cada 4 semanas en 3 x 20 UI/kg por semana si el incremento de la Hb no es suficiente (< 0,25 g/dL por semana).

La dosis semanal puede fraccionarse en dosis diarias.

- Administración intravenosa (polvo y disolvente para solución inyectable y jeringas precargadas únicamente):

La dosis inicial es de 3 x 40 UI/kg por semana. Al cabo de 4 semanas, puede aumentarse la dosis a 80 UI/kg (tres veces por semana). Si es preciso aumentarla de nuevo, deberá hacerse a razón de 20 UI/kg tres veces por semana, a intervalos mensuales.

La dosis máxima no debe exceder de 720 UI/kg/semana por ninguna de ambas vías de administración.

2. Fase de mantenimiento

Para mantener el valor diana de Hb de aproximadamente 10-12 g/dL, primero debe reducirse la dosis a la mitad de la previamente administrada. A continuación, se ajustará la dosis a intervalos de dos a cuatro semanas, de manera individualizada en cada paciente (dosis de mantenimiento). Si la administración es subcutánea, la dosis semanal puede administrarse en una inyección o fraccionarse en tres o siete dosis a la semana. Los pacientes que permanezcan estables con el régimen de una sola dosis semanal pueden pasar a una sola administración cada dos semanas. En este caso, puede ser necesario un aumento de la dosis.

Por lo general, el tratamiento con Recormon es de larga duración. Ahora bien, se lo puede interrumpir en cualquier momento en caso de necesidad. Los datos sobre la pauta de una vez a la semana se han obtenido de estudios clínicos con una duración del tratamiento de 24 semanas.

Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia:

La solución reconstituida se administra por vía subcutánea; la dosis semanal puede administrarse en una única inyección o fraccionarse en 3-7 dosis semanales.

La dosis inicial recomendada es de 30.000 UI por semana (equivalentes a aproximadamente 450 UI/kg de peso por semana en un paciente de peso medio).

El tratamiento con Recormon está indicado cuando el valor de hemoglobina es ≤ 11 g/dL (6.83 mmol/L). El valor de hemoglobina no debe exceder de 13 g/dL (8.07 mmol/L).

Si al cabo de 4 semanas se ha elevado el valor de hemoglobina por lo menos en 1 g/dL (0.62 mmol/L), debe mantenerse la dosis utilizada. Si el valor de hemoglobina no se ha elevado por lo menos en 1 g/dL (0.62 mmol/L), debe considerarse una dosis semanal el doble de alta.

Si al cabo de 8 semanas no se ha elevado el valor de hemoglobina por lo menos en 1 g/dL (0.62 mmol/L), no es probable que haya respuesta y debe suspenderse el tratamiento.

El tratamiento debe proseguirse hasta 4 semanas después de finalizada la quimioterapia.

La dosis máxima no debe exceder de 60.000 UI por semana.

Una vez alcanzado el objetivo terapéutico en un paciente determinado, debe reducirse la dosis en un 25-50% para mantener la concentración de hemoglobina en ese nivel. Si es necesario, puede reducirse la dosis aún más con el fin de que la concentración de hemoglobina no supere los 13 g/dL.

Si el aumento de la concentración de hemoglobina en 4 semanas es superior a 2 g/dL (1.3 mmol/L), debe reducirse la dosis en un 25-50%.

Adicionalmente, en cuanto al inserto y la información para prescribir del producto Recormon® Polvo Liofilizado 50.000 UI/10 mL, la Sala considera lo siguiente:

- Ajustar a las reacciones adversas, dosificación y grupo etario conceptuadas en la presente acta.
- Ajustar las contraindicaciones a las conceptuadas en Acta 24 de 2016 numeral 3.1.3.1.
- Retirar de la sección de Uso en poblaciones especiales la frase "...tratamiento para aumentar la cantidad de sangre autóloga"
- Retirar toda la información que hace referencia a formas farmacéuticas y concentraciones que actualmente no se encuentran autorizadas para su comercialización.

Debido a que la información farmacológica aprobada para los productos Recormon® Polvo Liofilizado 50.000 UI/10 mL y Recormon® solución inyectable 30000 UI/0,6 mL, es disímil, los documentos inserto e IPP deben presentar por separado la información correspondiente a cada uno de estos productos, con el fin de evitar generar posibles confusiones a los lectores.

Por lo anterior se recomienda negar inserto e información para prescribir.

3.12.7. GARDASIL® 9 VACUNA RECOMBINANTE NONVALENTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Expediente : 20093269
Radicado : 2015063430

CONCEPTO: La Sala Especializada de medicamentos y productos Biológicos de la comisión revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 17 de 2015 numeral 3.1.1.5., en el sentido de indicar que la composición es la siguiente y no como aparece en el acta de la referencia:

Composición: Cada dosis de 0,5 mL contiene aproximadamente 30 mcg de Proteína L1 VPH 6, 40 mcg de proteína L1 VPH 11, 60 mcg de proteína L1 VPH 16, 40 mcg de proteína L1 VPH 18, 20 mcg de proteína L1 VPH 31, 20 mcg de proteína L1 VPH 33, 20 mcg de proteína L1 VPH 45, 20 mcg de proteína L1 VPH 52, y 20 mcg de proteína L1 VPH 58.

3.12.8. CEVIMELINA CLORHIDRATO

Expediente : 20127530
Radicado : 2016067913

CONCEPTO: La Sala Especializada de medicamentos y productos Biológicos de la comisión revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 17 de 2017 numeral 3.1.1.5., en el sentido de indicar que el número del radicado es 2017067913 y no como aparece en el acta de la referencia.

3.12.9. DACEPTON®

Expediente : 20104307
Radicado : 2015172471

CONCEPTO: La Sala Especializada de medicamentos y productos Biológicos de la comisión revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 05 de 2016 numeral 3.1.5.3., en el sentido de indicar que la composición es la siguiente, y no como aparece en la citada acta:

Composición:

- Cada vial de 20mL contiene 100mg de Apomorfina Clorhidrato hemidrato (5 mg/mL)
- Cada cápsula de 3mL contiene 30mg de Apomorfina Clorhidrato hemidrato (10 mg/mL)

3.12.10. XIGDUO®XR 10 mg/1000 mg
XIGDUO®XR 5mg/1000 mg

Expediente : 20082695 / 20093349

Radicado : 2016094329 / 2016094331

CONCEPTO: La Sala Especializada de medicamentos y productos Biológicos de la comisión revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 18 de 2017 numeral 3.12.7., en el sentido de recomendar aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de Precauciones y Advertencias.**
- **Información para prescribir Clave: 1-2017 Fecha de preparación de la versión: Enero 2017**

Nuevas Precauciones y Advertencias:

- **No usar en pacientes con diabetes tipo 1 ni para tratar la cetoacidosis diabética.**
- **Indicado exclusivamente para diabetes tipo 2.**
- **Al prescribir, al inicio y durante el tratamiento con Xigduo® XR, tener en cuenta los factores predisponentes a la cetoacidosis diabética (deshidratación, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, reducción de la dosis de insulina, mal control de la diabetes, o ingesta de alcohol).**
- **Evaluar el riesgo de cetoacidosis diabética ante síntomas inespecíficos: náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea, confusión, o cansancio o somnolencia inusual, aun con niveles de glucemia < 250 mg/dL.**

- Interrumpir inmediatamente en caso de síntomas de acidosis láctica durante el tratamiento.
- Evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante el mismo.
- No usar en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ETET).
- Considerar la interrupción temporal del producto en pacientes que desarrollan hipovolemia.
- Puede ser necesario reducir la dosis de insulina y los secretagogos de insulina cuando se coadministra con Dapagliflozina y Metformina HCl (de liberación prolongada).
- Suspender tratamiento en caso de embarazo. No usar durante el 2° y 3er trimestre del embarazo ni durante la lactancia.
- No recomendado en pacientes pediátricos, ni mayores de 75 años.
- No se recomienda ajuste de dosis en función de la edad.
- Consultar con su médico en caso de síntomas de infecciones del tracto urinario
- La experiencia en pacientes con falla cardiaca es limitada.
- No administrar en pacientes con enfermedad hepática.
- No consumir alcohol en exceso.
- Interrumpir temporalmente antes de cualquier estudio con medios de contraste intravasculares, antes de cualquier intervención quirúrgica y en pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad médica grave hasta resolver la situación.
- Suspender en caso de: afección asociada a hipoxemia, sepsis o deshidratación; sospecha de cetoacidosis (en este caso realizar determinación de cuerpos cetónicos) ó signos de lesión renal aguda (disminución de la cantidad de la orina, inflamación en los miembros inferiores, desaliento, dolor abdominal).
- Usar con precaución en pacientes con factores predisponentes a la cetoacidosis.
- No reiniciar tratamiento en pacientes que hayan tenido cetoacidosis durante el tratamiento con Xigduo® XR, a menos que otros factores hayan sido claramente los precipitantes y éstos se hayan resuelto.
- Riesgo de desarrollar lesión renal aguda.

3.12.11. OSTEOFORTIL

Expediente : 20100066
 Radicado : 2015133096/2016063778

CONCEPTO: La Sala Especializada de medicamentos y productos Biológicos de la comisión revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 18 de 2016 numeral

3.1.3.7 en el sentido de corregir la composición, forma farmacéutica y dosificación quedando así:

Composición: Cada jeringa pre-llenada de dosis única de osteofortil® por 80 microlitros (µl) contiene 20 microgramos (µg) de teriparatida (origen ADN recombinante)

Forma Farmacéutica:

Solución para inyección jeringa prellenada

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de Osteofortil® es de 20 microgramos contenida en la jeringa pre-llenada de dosis única de osteofortil por 80 microlitros (µl), administrada una vez al día mediante inyección subcutánea en el muslo o el abdomen.

La duración total del tratamiento no debe exceder 24 meses. El paciente no debe recibir más de un ciclo de 24 meses de tratamiento con teriparatida a lo largo de su vida.

Frente a olvidos o imposibilidad de inyectar Osteofortil® a la hora habitual, se debe realizar la inyección tan pronto como se pueda ese mismo día. No se deben aplicar dosis dobles para compensar las dosis olvidadas. No se deben inyectar Osteofortil® más de una vez en el mismo día.

3.12.12. NUTRYELT

Expediente : 20126194
Radicado : 2017054155

CONCEPTO La Sala Especializada de medicamentos y productos Biológicos de la comisión revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 14 de 2017, numeral 3.1.6.1., en el sentido de indicar que la Norma Farmacológica para este producto es 21.2.2.0.N10

3.12.13. IOPAMIDOL

Expediente : 20119524
Radicado : 2016170332

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 13 de 2017, numeral 3.13.3., en el sentido de indicar para el producto de la referencia que su composición es cada mL contiene 612,4mg de lopamidol equivalente a 300mg de Iodo y no como aparece en el acta mencionada.

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

Expediente : 20113900
Radicado : 2017008442

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 27 de 2016 numeral 3.1.6.5., en el sentido de indicar que la condición de venta es con fórmula facultativa.

3.12.15. BUDEP XR TABLETAS

Expediente : 20031159
Radicado : 11085779 / 2011022431 / 2011105334

CONCEPTO: La Sala Especializada de medicamentos y productos Biológicos de la comisión revisora corrige el concepto emitido en el Acta No. 62 de 2011 numeral 3.2.4., siendo lo correcto Forma Farmacéutica: Tabletas de liberación Prolongada y no como aparece en el acta de la referencia.

3.12.16. SII ONCO BCG ® (LIOFILIZADO)

Expediente : 20124694
Radicado : 2017036101

CONCEPTO: La Sala Especializada de medicamentos y productos Biológicos de la comisión revisora aclara que el expediente del producto de la referencia es: 20030707 y no como aparece en el Acta No. 12 de 2017 numeral 3.1.3.8.

3.12.17. VACUNA ADSORBIDA CONTRA EL TOXOIDE TETANICO

Expediente : 20124697
Radicado : 2017036139 del 16/03/2017

CONCEPTO: La Sala Especializada de medicamentos y productos Biológicos de la comisión revisora aclara que el expediente del producto de la referencia es: 20039648 y no como aparece en el Acta No. 12 de 2017 numeral 3.1.3.9.

Para dar cumplimiento al artículo 15 de la Resolución 2014033531 de 2014 se deja constancia en la presente acta que los asuntos relacionados con los numerales del 3.1.1., al 3.12, corresponden a casos relacionados con el otorgamiento, modificación, renovación, llamado revisión de oficio y o cualquier otro trámite asociado a registros sanitarios que requieren de la expedición del correspondiente acto administrativo por parte de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, lo anterior sin perjuicio de la revisión integral de la presente acta, que deberá surtirse al interior de dicha Dependencia.

Siendo las 16:00 del día 11 de Agosto de 2017, se da por terminada la sesión extraordinaria.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

MARIO FRANCISCO GUERRERO
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL GUTIERREZ
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
 Secretaria Ejecutiva SEMPB Comisión Revisora

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