



COMISIÓN REVISORA
SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS
ACTA No. 35
SESIÓN ORDINARIA
26 DE NOVIEMBRE DE 2018

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
- 3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1.3 PRODUCTO NUEVO
 - 3.1.7. ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Jorge Eliecer Olarte Caro
Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Jose Gilberto Orozco Díaz
Francisco Javier Sierra Esteban

Secretaria de la Sala Especializada de Medicamentos

Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

No Aplica

3. TEMAS A TRATAR





3.1.3 PRODUCTO NUEVO

3.1.3.1 RASAVITAE

Expediente : 20105830
Radicado : 20181181319
Fecha : 06/09/2018
Interesado : Galenicum Health Colombia S.A.S.

Composición:
Cada comprimido contiene 1mg de Rasagilina

Forma farmacéutica:
Comprimidos

Indicaciones:
Rasagilina está indicado en el tratamiento de la enfermedad idiopática de Parkinson (PD) en monoterapia (sin levodopa) o en terapia coadyuvante (con levodopa) en pacientes al final de las fluctuaciones de la dosis.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Tratamiento concomitante con otros inhibidores de la monoamino-oxidasa (MAO) (incluyendo medicamentos y productos naturales sin prescripción, ej. Hierba de San Juan) o petidina.
Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de la administración de rasagilina y el inicio del tratamiento con inhibidores de la MAO o petidina. Rasagilina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave

Precauciones y advertencias:
Deben transcurrir al menos cinco semanas entre la interrupción de la administración de fluoxetina y el inicio del tratamiento con rasagilina. Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de la administración de rasagilina y el inicio del tratamiento con fluoxetina o fluvoxamina. En pacientes tratados con agonistas de la dopamina o con tratamientos dopaminérgicos se pueden producir trastornos del control de los impulsos (TCI). Se han recibido también comunicaciones similares de TCI con rasagilina después de la comercialización. Se debe controlar regularmente la aparición de trastornos del control de los impulsos en los pacientes. Se debe informar a los pacientes y a sus cuidadores de los síntomas conductuales de los trastornos del control de los impulsos que se observaron en pacientes tratados con rasagilina, entre ellos casos de compulsión, pensamientos obsesivos, ludomanía, aumento de la libido, hipersexualidad, comportamiento impulsivo y gastos o compras compulsivos.





Reacciones adversas:

Como la rasagilina potencia los efectos de la levodopa, los efectos adversos de la levodopa pueden verse incrementados y se puede exacerbar una discinesia preexistente. La reducción de la dosis de levodopa puede mejorar este efecto adverso. Se han notificado efectos hipotensores cuando se toma rasagilina de forma concomitante con levodopa. Los pacientes con enfermedad de Parkinson son especialmente vulnerables a los efectos adversos de la hipotensión debido a los problemas de marcha existentes. No se recomienda el empleo concomitante de rasagilina y dextrometorfano o simpaticomiméticos, como los que se encuentran en los descongestionantes nasales y orales o los medicamentos anticatarrales que contienen efedrina o pseudoefedrina. Durante el programa de desarrollo clínico, la aparición de casos de melanoma dio lugar a la consideración de una posible asociación con rasagilina. Los datos recogidos indican que la enfermedad de Parkinson, y no un fármaco en particular, está asociada con un riesgo elevado de cáncer de piel (no exclusivamente melanoma). Cualquier lesión cutánea sospechosa debería ser evaluada por un especialista. Debe tenerse una precaución especial al iniciar el tratamiento con rasagilina en pacientes con insuficiencia hepática leve. El uso de rasagilina debe evitarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada. En caso de que los pacientes progresen de insuficiencia hepática leve a moderada, la rasagilina debe interrumpirse.

Interacciones:

Existen un número de interacciones conocidas entre inhibidores no selectivos de la MAO y otros medicamentos.

No debe administrarse rasagilina junto con otros inhibidores de la MAO, (incluyendo medicamentos y productos naturales sin prescripción, ej. Hierba de San Juan) ya que puede suponer un riesgo de inhibición de la MAO no-selectiva que puede provocar crisis de hipertensión.

Se han notificado reacciones adversas graves con el empleo concomitante de petidina e inhibidores de la MAO, incluyendo cualquier inhibidor de la MAO-B selectivo. Está contraindicada la administración concomitante de rasagilina y petidina (ver sección 4.3).

Con los inhibidores de la MAO, se han notificado interacciones medicamentosas con el empleo concomitante de medicamentos simpaticomiméticos. Por tanto, en vista de la actividad inhibidora MAO de la rasagilina, no se recomienda la administración concomitante de rasagilina y simpaticomiméticos, como los que se encuentran en los descongestionantes nasales y orales o los medicamentos anticatarrales que contienen efedrina o pseudoefedrina.





Existen informes de interacciones medicamentosas con el empleo concomitante de dextrometorfano e inhibidores de la MAO no selectivos. Por ello, y teniendo en cuenta la actividad inhibidora de la MAO de la rasagilina, se desaconseja la administración concomitante de rasagilina y dextrometorfano

Debe evitarse el uso concomitante de rasagilina y floxetina o fluvoxamina. Para el uso concomitante de rasagilina con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)/ inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) en ensayos clínicos.

Se han notificado reacciones adversas graves con el uso concomitante de ISRS, IRSN, antidepresivos tricíclicos, tetracíclicos e inhibidores de la MAO. Por ello, dada la actividad inhibidora de la MAO de la rasagilina, debe tenerse precaución al administrar antidepresivos.

En pacientes con enfermedad de Parkinson en tratamiento crónico con levodopa como terapia coadyuvante, no se observó ningún efecto clínicamente significativo del tratamiento con levodopa sobre el aclaramiento de rasagilina.

Estudios del metabolismo in vitro indicaron que la isoenzima del citocromo P450 1A2 (CYP1A2) es la principal enzima responsable del metabolismo de la rasagilina. La administración conjunta de rasagilina y ciprofloxacino (un inhibidor de la CYP1A2) elevó la AUC de rasagilina a un 83 %. La administración conjunta de rasagilina y teofilina (un sustrato de la CYP1A2) no afectó a la farmacocinética de ninguno de los productos. Por tanto, los potentes inhibidores de la CYP1A2 pueden alterar las concentraciones plasmáticas de rasagilina, por lo que deben administrarse con precaución.

Existe el riesgo que los niveles plasmáticos de rasagilina en pacientes fumadores puedan estar disminuidos, debido a la inducción de la enzima metabolizadora CYP1A2.

Estudios in vitro demostraron que rasagilina a una concentración de 1 µg/ml (equivalente a un nivel que es 160 veces la C_{max} promedio 5,9-8,5 ng/ml en pacientes con enfermedad de Parkinson después de dosis múltiples de 1 mg de rasagilina), no inhibió las isoenzimas del citocromo P450, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 y CYP4A. Estos resultados indican que no es probable que concentraciones terapéuticas de rasagilina provoquen interacciones clínicamente significativas con sustratos de estas enzimas.

La administración concomitante de rasagilina y entacapona aumentó el aclaramiento oral de rasagilina en un 28 %.





Interacción tiramina/rasagilina: los resultados de cinco estudios de restricción de tiramina (en voluntarios y pacientes con EP) junto con los resultados de la monitorización domiciliar de la presión arterial postprandial (de 464 pacientes tratados con 0,5 o 1 mg/día de rasagilina o placebo como terapia coadyuvante a levodopa durante seis meses sin restricciones de tiramina) y el hecho de que no se notificara una interacción tiramina/rasagilina en estudios clínicos realizados sin restricciones de tiramina, indican que el uso de rasagilina es seguro sin restricciones de tiramina en la dieta.

Vía de administración:
Oral

Dosificación y Grupo etario:

Rasagilina se administra por vía oral, a una dosis de 1 mg una vez al día, con o sin levodopa. Puede tomarse con o sin alimentos.

Pacientes de edad avanzada: No es necesario cambiar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica: Rasagilina Rasavitae no está recomendado para el uso en niños y adolescentes debido a la falta de datos de seguridad y eficacia.

Pacientes con insuficiencia hepática: El uso de rasagilina está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. El uso de rasagilina debe evitarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Hay que tener una precaución especial al iniciar un tratamiento con rasagilina en pacientes con insuficiencia hepática leve. En caso de que los pacientes progresen de insuficiencia hepática leve a moderada, la rasagilina debe interrumpirse.

Pacientes con insuficiencia renal: No es necesario cambiar la dosis en la insuficiencia renal.

Condición de venta:
Venta con fórmula médica

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

- Evaluación Farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181181319





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

- Aclarar cuál es la formulación del producto ya que en el formulario y en el estudio de bioequivalencia presentan dos formulaciones.
- Allegar el certificado de análisis de calidad, incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto en estudio como para el de referencia en el estudio in vivo. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.
- 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, tanto para realización del estudio in vivo (Etapa clínica-estadística, Etapa bioanalítica), como para el estudio invitro (Etapa analítica).
- Allegar las curvas de concentración sanguínea individual vs tiempo, trazados en escala lineal/lineal y escala log/lineal para cada individuo participante del estudio.

3.1.7. ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

3.1.7.1. TIRLEB

Expediente : 20116587
 Radicado : 20181159210
 Fecha : 09/08/2018
 Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición: Cada tableta contiene 150mg de Erlotinib

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo para Tirleb 150mg frente a Tarceva 150mg y aprobación de los estudios in vitro correspondientes a perfiles de disolución para Tirleb 100mg

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





- Allegar el CRF de la voluntaria 38 en donde se especifiquen los resultados de la prueba de embarazo antes del periodo I (antes de la administración del medicamento test) y antes del periodo II. Allegar el reporte realizado al CEI y los informes de seguimiento enviados a la agencia sanitaria donde se desarrolló el estudio. Adicionalmente, allegar los soportes de la capacitación a los voluntarios previo al estudio.
- Describir los mecanismos de prevención y protección de embarazo, y cómo el patrocinador y el investigador aseguraron el acceso a los métodos anticonceptivos necesarios.
- Describir cuales son los criterios para el reanálisis de las muestras de los voluntarios y en dado caso de realizarlo, qué valor, se debe tomar en cuenta.
- Aclarar e indicar la justificación técnica para que el valor informado de las muestras 330 y 331 correspondientes al voluntario 19 sean las muestras reanalizadas. Aclarar si éstas muestras fueron diluidas.
- Allegar el certificado de análisis para el producto de referencia de acuerdo con lo establecido en el numeral 7.3.2: *“Se recomienda evaluar la potencia y las características de disolución del producto multifuente y del producto de referencia antes de la realización de un estudio de equivalencia. El contenido del IFA(s) del producto de referencia debe estar cerca de lo declarado en la etiqueta y la diferencia entre dos productos comparados no debe ser más de $\pm 5\%$.”*. Usted menciona en el folio 1003 que la potencia y la uniformidad de contenido del producto de referencia serán valoradas de acuerdo con la USP, sin embargo el principio activo no se encuentra en la versión vigente de la USP, allegar copia de la monografía de erlotinib de la USP XXIV mencionada por usted en el folio 1003.
- Allegar la trazabilidad del estándar secundario de erlotinib utilizado en el estudio y la validación hasta el estándar primario.
- Allegar el documento T-009-TEC-123 que usted indica contiene la descripción detallada de la validación. Lo anterior, para aclarar el procedimiento utilizado en la validación, ya que no se evidencia que se haya realizado a cada uno de los pHs establecidos en la Resolución 1124 de 2016 (pH 1,2, 4,5, 6,8 y control de calidad), sino en una mezcla de éstos. Se aclara que si la validación no fue realizada a cada pH (1,2, 4,5, 6,8 y control de calidad), no podrían ser aceptados los perfiles para la concentración de 100mg.





- **Allegar los soportes cromatográficos de la validación de los perfiles de disolución. Recuerde que la validación debe ser previa a la realización de los perfiles.**
- **Se recuerda el numeral 7.3.1: que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda por cuanto el lote de producción propuesto es menor de 100.000 unidades.**

3.1.7.2. PENTASA

Expediente : 19979281
 Radicado : 2017118559 / 20181133605
 Fecha : 05/07/2018
 Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición: Cada sachet de 2g contiene 2g de Mesalazina

Forma farmacéutica: Gránulos de liberación prolongada

Solicitud:

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018005828 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los estudio In vivo / in vitro para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y teniendo en cuenta que el producto Pentasa ® de Laboratorios Ferring S.A., cuyo principio activo es Mesalazina Gránulos de Liberación prolongada es considerado producto de referencia, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el trámite de registro sanitario.

3.1.7.3. MYFORTIC® COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES 180 MG

Expediente : 19934077
 Radicado : 20181188496
 Fecha : 14/09/2018
 Interesado : Novartis de Colombia S.A,

Composición:
 Cada tableta contiene 180mg de Ácido Micofenólico





Forma farmacéutica:
Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de bioequivalencia para el producto de la referencia.

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

- **Aclarar con soporte técnico por qué el volumen utilizado para la disolución se modifica de 750mL a 1000mL (folio 92) y no se ajustan con el volumen que establece la Resolución 1124 de 2016.**
- **Allegar evidencia (espectros) de los perfiles de disolución presentados, los cuales deben contener en la información fecha de realización de análisis, responsable, información a que muestra corresponde**
- **Allegar la validación de la metodología analítica de los perfiles de disolución a pH 1,2 y 6,8 con los soportes analíticos los cuales deben contener que permita trazabilidad de la información.**
- **Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para los productos utilizados en estudio como para el de la referencia. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.**
- **Allegar una declaración firmada que confirme que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que se presenta para su registro.**

Tenga en cuenta que este trámite está vinculado al concepto final del radicado número 20181187271 que corresponde a la concentración de 360mg, con el cual se radico el estudio de bioequivalencia in vivo.

3.1.7.4. ENABLEX® 7.5 MG TABLETAS DE LIBERACION PROLONGADA

Expediente : 19955271
 Radicado : 20181188715
 Fecha : 17/09/2018
 Interesado : Aspen Colombiana S.A.S





Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene 7.5mg de Bromhidrato de Darifenacina

Forma farmacéutica:

Tableta de liberación prolongada.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos 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 de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

- **Allegar CVL del producto.**
- **Justificar el uso de canastillas en los perfiles de disolución**
- **Allegar la validación de la metodología analítica para los perfiles de disolución en las condiciones establecidas en la Resolución 1124 de 2016, con los soportes cromatograficos (20% del total obtenido).**
- **Allegar los perfiles de disolución a los pHs 1,2; 4,5 y 6,8 del producto test frente al biolote con soportes cromatograficos (20% del total obtenido).**
- **Allegar el procedimiento analítico utilizado en los perfiles de disolución para las muestras y estándar.**

Tenga en cuenta que este trámite está vinculado con el concepto del radicado 20181122156 que corresponde a la concentración de 15mg con el cual presento el estudio in vivo.

3.1.7.5. LAMETEC 100 MG

Expediente : 19963314

Radicado : 2017177031 / 20181161670 / 20181209544

Fecha : 11/10/2018

Interesado : Vitalchem Laboratories de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 100mg de Lamotrigina





Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018007121 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los perfiles de disolución para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no dió respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 09 de 2018 SEM, numeral 3.1.7.8., de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se recomienda negar los perfiles de disolución presentados para los productos Lamotrigina 100 mg, 50mg y 25 mg, teniendo en cuenta que:

- El interesado no presenta la validación completa de la disolución para los pH 4,5 y 6,8. Se debe dar cumplimiento con la Resolución 1124 de 2016 con fines de demostrar biequivalencia, para lo cual es necesario presentar la validación de la metodología analítica completa y para los 3 pHs, independiente de que el producto sea farmacopeico.
- El interesado no allega las pruebas de estabilidad de las soluciones e incidencia del filtro para la validación de la disolución a pH 1,2.
- No allega las respuestas instrumentales (mínimo el 20%) de los perfiles de disolución allegados.

3.1.7.6. LADEVINA® 25 mg

Expediente : 20115050
Radicado : 20181051421 / 20181209496
Fecha : 11/10/2018
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición: Cada Cápsula dura contiene 25mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018009631 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para Ladevina 25 mg frente a Revlimid 25 mg y aprobación de los estudios in vitro





correspondientes a perfiles de disolución para Ladevina 5 mg, Ladevina 10 mg y Ladevina 15 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 21 de 2018 SEM, numeral 3.1.7.14., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar:

- El estudio de Bioequivalencia del producto Ladevina 25mg capsula dura, fabricado por Laboratorio LKM S.A con domicilio Argentina frente al Producto Revlimid 25mg capsula fabricado por Celgene International SRAL, Suiza.
- Los perfiles de disolución comparativos frente al biolote Ladevina 25mg capsula dura para los productos Ladevina de concentraciones de 5mg, 10mg y 15mg.

3.1.7.7. TOPIRAMATO

Expediente : 20133564
 Radicado : 2017132801 / 20181189575
 Fecha : 17/09/2018
 Interesado : Tecnoquimicas S.A.

Composición: Cada tableta contiene 100mg de Topiramato

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud:

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la respuesta al Auto No. 2018009659 con el fin de continuar con el proceso de aprobación del estudio in vivo / in vitro para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria a los requerimientos, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de bioequivalencia por cuanto no se allegó soporte suficiente que permitiera evidenciar la estabilidad de las muestras de los voluntarios durante el tiempo de almacenamiento, es decir, desde el año en las cuales fueron obtenidas (2015), hasta el año de su cuantificación (2017), por lo tanto los resultados no serían confiables.





Adicionalmente, las metodologías de extracción de las muestras de 4 voluntarios en 2016 y en 2017 son diferentes por lo cual no se pueden comparar los resultados y concluir estabilidad. Los datos en los cuales se basa el interesado no incluye los datos del voluntario 14 en el ciclo 1, ni del voluntario 8 en el ciclo 2 y no se indica la razón por la cual sólo se analizaron en 2016 esos voluntarios, teniendo en cuenta que no son consecutivos y a que las muestras provenientes de un sujeto en todos los períodos deben ser analizadas en la misma serie de análisis.

Aún con los resultados allegados por el interesado no se demuestra estabilidad en un porcentaje considerable de las muestras de los 4 voluntarios. Se desconoce el porcentaje total de las muestras que no fueron estables del total de voluntarios.

3.1.7.8. ZORATOMIN® 20 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20127508

Radicado : 2018200526 / 2017067419

Fecha : 01/10/2018

Interesado : Grupo de Registros de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 20mg de Leflunomida

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones: Tratamiento de la artritis reumatoidea activa en adultos. Tratamiento de artritis psoriásica.

Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a la leflunomida o a cualquiera de los componentes del producto. Embarazo (puede causar daños en el feto cuando se administra a la mujer gestante). Lactancia y menores de 18 años. Acta no. 08 de 2014 numeral 3.14.13. Enfermedad hepática, hepatitis b/c 0 positiva e infecciones graves activas, y en el ítem de Advertencias lo relacionado con el aumento en el riesgo de malignidad.

Advertencias y precauciones acta no. 22 primera parte numeral 3.13.1. Es un producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica. La prescripción de leflunomida sólo puede realizarse por médicos especialistas en el tratamiento de enfermedades reumáticas. Si el paciente ya está recibiendo aines y/o corticosteroides a dosis bajas, puede continuarse su administración después de iniciar





el tratamiento con leflunomida. El riesgo de malignidad, en particular de desórdenes linfoproliferativos, podría ser aumentado con el uso de algunos medicamentos inmunosupresores.

Generales:

Debido a la prolongada vida media del metabolito activo, a771726, pueden ocurrir o persistir reacciones adversas incluso luego de la discontinuación de la administración de leflunomida. De ocurrir una reacción adversa severa por leflunomida, o si por cualquier otra razón se necesita eliminar rápidamente el a771726 del organismo, se debe iniciar el tratamiento con colestiramina o carbón activado según lo descrito (ver sobredosis) y continuarlo/repetirlo cuando sea clínicamente necesario. Para el tratamiento de sospechas de reacciones alérgicas / inmunológicas severas, puede ser necesaria la administración más prolongada de colestiramina o carbón activado para alcanzar una eliminación rápida y suficiente.

No se recomienda la administración conjunta de teriflunomida con leflunomida, como leflunomida es el compuesto original de teriflunomida.

Sistema hepático:

Debido a que el metabolito activo del leflunomida, a771726, se fija fuertemente a las proteínas y se elimina por medio del metabolismo hepático y secreción biliar, y dado que posee un riesgo de hepatotoxicidad, leflunomida debe ser utilizada con precaución en pacientes con deterioro de la función hepática. No se recomienda el uso de leflunomida en pacientes con disfunción hepática severa o patologías hepáticas pre-existentes.

Antes del inicio del tratamiento y, al menos en intervalos mensuales durante los primeros 6 meses de tratamiento, se debe verificar el valor de alt (sgpt), posteriormente este se debe verificar cada 6-8 semanas. Los lineamientos para el ajuste de la dosis o la discontinuación en base a la severidad y persistencia de la elevación del valor de alt son los siguientes: para elevaciones confirmadas de alt entre 2 a 3 veces del límite superior normal, la reducción de la dosis normal de 20 a 10 mg/día puede permitir la continuidad de la administración de leflunomida bajo estrecho monitoreo.

Si la elevación de la alt (sgpt) entre 2 a 3 veces desde límite superior normal persiste o si se confirman elevaciones de alt de más de tres veces, se debe discontinuar la administración de leflunomida. Se debe administrar colestiramina o carbón activado para disminuir rápidamente los niveles de a771726. Durante el tratamiento con leflunomida se han reportado casos raros de lesiones hepáticas serias, en casos aislados con desenlaces fatales. La mayoría de los casos ocurrieron dentro de los primeros 6 meses de tratamiento. Aunque no se ha establecido una relación causal con la leflunomida y en la mayoría de los casos estuvieron presentes múltiples





factores de confusión, se considera esencial que las recomendaciones de monitoreo se sigan muy de cerca. Debido a un potencial efecto hepatotóxico aditivo, se recomienda que el consumo del alcohol se evite durante el tratamiento con leflunomida.

Sistema inmunológico y hematopoyético:

Pacientes con anemia, leucopenia y/o trombocitopenia pre-existente así como también pacientes con disfunción de la médula ósea o aquellos en riesgo de supresión de la médula ósea, poseen un alto riesgo de reacciones hematológicas. Antes de comenzar el tratamiento con leflunomida se debe llevar a cabo un conteo completo de las células sanguíneas, incluyendo un conteo diferencial de células blancas y plaquetas, esto también se debe llevar a cabo de forma mensual por los primeros 6 meses de tratamiento y posteriormente cada 6-8 semanas. Se debe llevar a cabo monitoreo hematológico frecuente (cuadro hemático completo, incluyendo conteo diferencial de células blancas y plaquetas) en:

- pacientes con tratamientos concomitantes o recientes con medicamentos inmunosupresores o hematotóxicos, y cuando el tratamiento con leflunomida es seguido por dichas sustancias sin un periodo de lavado.
- pacientes con historial de alteraciones hematológicas significativas.
- pacientes con alteraciones hematológicas significativas severas al inicio del tratamiento Debido a causas distintas a patologías artríticas.

Debido al potencial de inmunosupresión, aunque no existe experiencia clínica, la leflunomida no es recomendada en pacientes con: inmunodeficiencia severa (ej. sida), disfunción significativa de la médula ósea e infecciones severas.

Infecciones:

Los medicamentos tales como leflunomida que poseen un potencial de inmunosupresión pueden hacer a los pacientes más susceptibles a infecciones, incluyendo infecciones oportunistas. Las infecciones pueden ser más severas y por lo tanto, requerir tratamientos tempranos y agresivos.

En el evento de ocurrencia de una infección seria puede ser necesario interrumpir el tratamiento con leflunomida y administrar un procedimiento de lavado.

Antes de iniciar el tratamiento, todos los pacientes deben ser evaluados para tuberculosis activa e inactiva ("latente"), según las recomendaciones locales. Los pacientes con antecedentes de tuberculosis deben ser monitorizados cuidadosamente debido a la posibilidad de reactivación de la infección.

Aparato respiratorio:

Durante el tratamiento con leflunomida se puede presentar la enfermedad pulmonar intersticial aguda. El riesgo de que esto ocurra se ha observado principalmente en pacientes con un historial de enfermedad pulmonar intersticial. La enfermedad





pulmonar intersticial es una alteración potencialmente fatal, puede ocurrir de forma aguda durante la terapia. Síntomas pulmonares, tales como tos y disnea, pueden ser una razón para la discontinuación de la terapia y realizar una adecuada investigación posterior.

Neuropatía periférica:

Se han reportado casos de neuropatía periférica en pacientes tratados con leflunomida la mayoría de los pacientes se recuperaron después de discontinuar leflunomida pero algunos pacientes presentaron persistencia de los síntomas. Pacientes mayores de 60 años, la administración de medicamentos neurotóxicos concomitante, y diabetes puede aumentar el riesgo de neuropatía periférica. Si un paciente que toma leflunomida desarrolla neuropatía periférica, se debe considerar la discontinuación del tratamiento y realizar el procedimiento de eliminación del medicamento.

Disfunción renal: actualmente la experiencia disponible no es suficiente para realizar recomendaciones de dosificación para pacientes con disfunción renal. Se debe tener precaución cuando se administra la leflunomida en esta población. Es de considerar que el metabolito activo de leflunomida, a771726, se fija fuertemente a las proteínas.

Reacciones de la piel:

Los casos de síndrome de stevens-johnson, necrólisis epidérmica tóxica y reacciones de drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (dress) han sido reportados en pacientes tratados con leflunomida. Si un paciente tratado con leflunomida desarrolla alguna de estas enfermedades de la piel, el tratamiento debe interrumpirse y los procedimientos de lavado debe iniciarse inmediatamente.

Presión sanguínea:

Se debe verificar la presión sanguínea antes de comenzar el tratamiento con leflunomida y luego de forma periódica.

Uso en pacientes del sexo masculino:

La información disponible no sugiere que la leflunomida pueda ser asociada con un incremento en la toxicidad fetal mediada por el sexo masculino. Sin embargo, no se han conducido estudios en animales para evaluar este riesgo específico. Para minimizar cualquier riesgo posible, los hombres que estén deseando ser padres deben considerar discontinuar el uso de leflunomida y realizar el procedimiento de eliminación de la droga.

Uso durante el embarazo y la lactancia:

No existen datos clínicos que evalúen leflunomida en mujeres en período de gestación. Sin embargo el a771726 es teratogénico en ratas y conejos, y puede causar daños fetales en humanos. leflunomida está contraindicada en mujeres en





periodo de gestación, o en mujeres potencialmente fértiles quienes no estén utilizando métodos anticonceptivos confiables durante el tratamiento con leflunomida y posteriormente mientras los niveles en plasma del metabolito a771726 continúen superiores a 0.02mg/l. se debe excluir un embarazo antes de iniciar el tratamiento con leflunomida.

Se les debe aconsejar a las pacientes que si ocurriera un retraso del ciclo menstrual u otra razón de sospecha de embarazo, se debe notificar de inmediato al médico para realizar las respectivas pruebas de embarazo, y de ser positivas el médico y la paciente deben discutir el riesgo del embarazo.

Es posible que la disminución rápida de los niveles en sangre del metabolito activo, mediante el procedimiento de eliminación de la droga descrito a continuación, en el primer retraso de la menstruación pueda disminuir el riesgo para el feto causado por leflunomida.

Se recomienda el uso de cualquiera de los siguientes procedimientos para mujeres que deseen quedar embarazadas luego de recibir el tratamiento con leflunomida:

Método 1: luego de suspender el tratamiento con leflunomida, se debe administrar 8g de colestiramina 3 veces al día, por un periodo de 11 días.

Método 2: luego de suspender el tratamiento con leflunomida, se debe administrar 50g de carbón activado, 4 veces al día por un periodo de 11 días.

El periodo de tiempo de 11 días no necesariamente tiene que ser consecutivo a menos que se necesite una disminución muy rápida de los niveles en plasma del metabolito a771726.

En cualquiera de los casos, los niveles en plasma del a771726 < 0.02mg/l deben ser verificados por dos análisis, separados al menos 14 días entre uno y otro. Con base a los datos disponibles, se espera que los niveles en plasma humano del metabolito activo inferiores a 0.02 mg/l (0.02 ?g/ml) posean un riesgo mínimo.

Sin el procedimiento de eliminación de la droga, puede tomar hasta 2 años alcanzar los niveles de a771726 < 0.02 mg/l, debido a la variación individual en la eliminación de la droga. Sin embargo, también luego de dicho periodo de espera, se requiere la verificación de los niveles del a771726 < 0.02 mg/l por 2 pruebas separadas con un intervalo de al menos 14 días.





Se considera poco práctico el periodo de espera de aproximadamente 2 años con métodos anticonceptivos confiables, se recomienda la institución profiláctica de un procedimiento de lavado.

Los métodos anticonceptivos confiables con anticonceptivos orales pueden no ser garantía durante el procedimiento de lavado con colestiramina o carbón activado. Se recomienda el uso de métodos anticonceptivos alternativos.

El riesgo de defectos congénitos y otros desenlaces indeseables de la gestación ocurrida en mujeres quienes quedaron embarazadas de forma inadvertida mientras estuvieron tomando leflunomida durante cualquier periodo de tiempo en el 1er. trimestre del embarazo se describen en la sección de acción farmacológica.

Lactancia: los estudios en animales indican que leflunomida o sus metabolitos pasan a la leche materna. Sin embargo, se desconoce si leflunomida o sus metabolitos son excretados en la leche materna humana. Por lo tanto, las mujeres no deben lactar a sus hijos mientras estén recibiendo leflunomida. Se debe tomar una decisión sobre si proceder con la lactancia o iniciar el tratamiento con leflunomida, tomando en consideración la importancia para la madre de la administración del medicamento.

Acta no. 20 de 2016 sempb segunda parte numeral 3.6.3.

- Se recomienda evaluar todos los pacientes para diagnóstico de tuberculosis (activa e inactiva) antes del inicio del tratamiento con leflunomida por la probabilidad de activación o reactivación de la enfermedad.
- Se debe monitorear a los pacientes que reciben leflunomida para la verificación de la aparición de infecciones, debido a la potencial acción inmunosupresora del medicamento, incluyendo infecciones oportunistas. Esas infecciones pueden ser mucho más graves y requieren atención inmediata.
- Se recomienda realizar hemograma completo antes del inicio del tratamiento y realizar seguimiento continuo, durante los primeros seis meses de tratamiento.

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora evaluar la respuesta presentada por el interesado mediante escrito No. 20181200526 a lo indicado en el Acta 4 de 2017 SEM Segunda Parte numeral 3.1.7.31 para los estudios de bioequivalencia presentados y dar continuidad a la solicitud de obtención de Registro Sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 04 de 2017 SEM, numeral 3.1.7.31., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión





Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Leflunomida 20 mg tabletas recubiertas, fabricante World Medicine frente al producto de la referencia Arava® 20 mg de Sanofi Winthrop Industrie, France.

3.1.7.9. DOMIDE® 15mg

Expediente : 20130203
Radicado : 2017097387 / 20181205387
Fecha : 05/10/2018
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 15mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018010739 con el fin de continuar con el proceso de aprobación del estudio de Bioequivalencia del producto Lenalidomida 25mg cápsula dura versus el producto de referencia Revlimid 25mg cápsulas dura y los perfiles de disolución comparativos realizados con Lenalidomida 15mg cápsula dura, Lenalidomida 10mg cápsula dura y Lenalidomida 5mg cápsula dura

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

- Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio in- vitro 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.
- Allegar los certificados de análisis incluyendo la prueba de potencia para los productos en estudio.
- Allegar la validación completa del ensayo de los perfiles de disolución a los tres pH exigidos por la norma, incluyendo el protocolo de validación y el 20 % de las respuestas instrumentales obtenidas.

Tenga en cuenta que este trámite está vinculado al pronunciamiento final del radicado: 2017130134. Una bioexención basada en la proporcionalidad de dosis





se podrá conceder cuando: Un estudio de equivalencia in vivo ha sido realizado y aprobado para al menos una de las concentraciones de la formulación.

3.1.7.10. DOMIDE® 10mg cápsulas

Expediente : 20130206
Radicado : 2017097395 / 20181205382
Fecha : 05/10/2018
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 10mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018010701 con el fin de continuar con el proceso de aprobación del estudio de Bioequivalencia del producto Lenalidomida 25mg cápsula dura versus el producto de referencia Revlimid 25mg cápsulas dura y los perfiles de disolución comparativos realizados con Lenalidomida 15mg cápsula dura, Lenalidomida 10mg cápsula dura y Lenalidomida 5mg cápsula dura.

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

- **Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio in- vitro 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.**
- **Allegar los certificados de análisis incluyendo la prueba de potencia para los productos en estudio.**
- **Allegar la validación completa del ensayo de los perfiles de disolución a los tres pH exigidos por la norma, incluyendo el protocolo de validación y el 20 % de las respuestas instrumentales obtenidas.**

Tenga en cuenta que este trámite está vinculado al pronunciamiento final del radicado: 2017130134. Una bioexención basada en la proporcionalidad de dosis se podrá conceder cuando: Un estudio de equivalencia in vivo ha sido realizado y aprobado para al menos una de las concentraciones de la formulación.





3.1.7.11. DOMIDE® 25MG CÁPSULAS

Expediente : 20132265
Radicado : 2017118837
Fecha : 18/08/2017
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición : Cada cápsula dura contiene 5mg de Lenalidomida

Forma Farmacéutica: Cápsula

El interesado solicita a la Sala especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de Bioequivalencia del producto Lenalidomida 25mg cápsula dura versus el producto de referencia Revlimid 25mg cápsulas dura y los perfiles de disolución comparativos realizados con Lenalidomida 15mg cápsula dura, Lenalidomida 10mg cápsula dura y Lenalidomida 5mg cápsula dura.

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

- **Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio in- vitro 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.**
- **Allegar los certificados de análisis incluyendo la prueba de potencia para los productos en estudio.**
- **Allegar la validación completa del ensayo de los perfiles de disolución a los tres pH exigidos por la norma, incluyendo el protocolo de validación y el 20 % de las respuestas instrumentales obtenidas.**

Tenga en cuenta que este trámite está vinculado al pronunciamiento final del radicado: 2017097370 Una bioexención basada en la proporcionalidad de dosis se podrá conceder cuando: Un estudio de equivalencia in vivo ha sido realizado y aprobado para al menos una de las concentraciones de la formulación.





3.1.7.12. ZYVALIX®

Expediente : 20115120
Radicado : 20181008351 / 20181182407
Fecha : 07/09/2018
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición: Cada tableta contiene 250mg de Abiraterona

Forma farmacéutica: Tabletas

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018009516 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para Zyvalix 250 mg

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

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEM

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM





GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEM

FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos
Presidente SEM

