

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 06

SESIÓN EXTRAORDINARIA - PRESENCIAL

24 DE FEBRERO DE 2017

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.2. ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA
 - 3.8. RECURSOS DE REPOSICIÓN
 - 3.11. CONSULTAS
 - 3.12. ACLARACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Dr. Jorge Olarte Caro
 Dr. Jesualdo Fuentes González
 Dr. Manuel José Martínez Orozco
 Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
 Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
 Dra. Lucía del Rosario Arteaga de García
 Dr. Jose Gilberto Orozco Díaz

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

3.2. ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

3.2.1 OXICODONA 10mg OXICODONA 20mg OXICODONA 40mg

Expediente : 20027699
Radicado : 2016182090
Fecha : 16/12/2016
Interesado : Procaps S.A.
Fabricante : Procaps S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 10mg de Oxycodona
Cada tableta contiene 20mg de Oxycodona
Cada tableta contiene 40mg de Oxycodona

Forma farmacéutica: Tabletas de Liberación Controlada.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio *in vitro* para la evaluación de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de los productos 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 de Bioequivalencia (BE) *in vivo* en condiciones de ayuno y posprandial, dando cumplimiento a lo estipulado, en la Resolución 1124 de 2016. Tenga en cuenta que por ser un producto de liberación prolongada no pueden optar a bioexención.**
- **Allegar los soportes cromatograficos de las validaciones y estudios donde se evidencie las condiciones del análisis en los mismos como son:**

fecha de análisis, fecha de adquisición, volumen de inyección, responsable del análisis, longitud, identificación de la muestra, aptitud del sistema, etc.

- Allegar los certificados analíticos del principio activo, donde se evidencie la nombre lote, fecha fabricación, fabricante y especificaciones.

3.2.2. EUTIROX® 175 mcg EUTIROX® 200 mcg

Expediente : 20030796 / 20030795
Radicado : 2016176943
Fecha : 09/12/2016
Interesado : Merck S.A.
Fabricante : Merck KGaA

Composición:

Cada tableta contiene 175mcg de Levotiroxina Sodica
Cada tableta contiene 200mcg de Levotiroxina Sodica

Forma farmacéutica: Tableta

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

3.2.3. MONOPAS®GRÁNULOS (PAS SODICO) 60% P/P

Expediente : 20016505
Radicado : 2016164955
Fecha : 21/11/2016
Interesado : Vesalius Pharma S.A.S.
Fabricante : Macleods Pharmaceuticals Limited.

Composición: Cada 100g contiene 60g de Aminosalicilato sodico

Forma farmacéutica: Granulos

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del perfil de disolución comparativo de PAS sódico gránulos 60% p/p (cada g de gránulos recubiertos de liberación retardada contiene 600 mg de Aminosalicilato sódico) fabricado por Macleods Pharmaceuticals Ltd. Daman, INDIA. Comparado con PAS sódico gránulos 60% p/p (cada g de gránulos recubiertos de liberación retardada contiene 600 mg de Aminosalicilato sódico) fabricado por Macelods Pharmaceuticals Ltd. Baddi, INDIA.

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 de bioequivalencia en condiciones postprandiales considerando que dentro de la información que reposa en el expediente solo se encontró el estudio en condiciones de ayuno presentado con radicado 2009074870. Lo anterior de acuerdo con lo establecido en la Resolución 1124 de 2016 para formas de liberación modificadas.**
- **Adjuntar certificado de inspección que demuestre que el centro estaba reconocido/certificado por una autoridad de referencia en el momento de realizar el estudio, ya que el documento allegado es de 2014 y el estudio es de 2013.**
- **Adjuntar CPP o CVL proveniente de un país de referencia para Colombia.**

3.2.4. MYCID-DR 360 mg TABLETAS MYCID-DR 180 mg TABLETAS

Expediente : 20109031
Radicado : 2016059993 / 2016167015
Fecha : 23/11/2016
Interesado : RB Pharmaceuticals S.A.S.
Fabricante : AlkemLaboratories LTD.

Composición:

Cada tableta de liberación retardada contiene 180mg de ácido micofenólico

Cada tableta de liberación retardada contiene 360mg de ácido micofenólico

Forma farmacéutica: Tabletas de Liberación Retardada

Indicaciones: Profilaxis de rechazo de órgano en trasplante de riñón

El ácido micofenólico de liberación retardada se indica para la profilaxis de rechazo de órgano en pacientes receptores de trasplante de riñón.

El ácido micofenólico de liberación retardada se indica para la profilaxis de rechazo de órgano en pacientes pediátricos de 5 años de edad y mayores, después de al menos 6 meses del trasplante.

El ácido micofenólico de liberación retardada debe usarse en combinación con ciclosporina y corticoesteroides

Contraindicaciones: El ácido micofenólico de liberación retardada en tabletas está contraindicado para pacientes con una hipersensibilidad al micofenolato sódico, al ácido micofenólico, al micofenolatofetil, o a cualquiera de sus excipientes. Se han observado reacciones tales como erupciones, prurito, hipotensión y dolor de pecho en pruebas clínicas y en reportes post mercadeo.

Advertencias:

Toxicidad embriofetal

El uso de ácido micofenólico de liberación retardada en tabletas durante el embarazo está asociado con un aumento en el riesgo de pérdida del embarazo en el primer trimestre y en un aumento en el riesgo de malformaciones congénitas, especialmente del oído externo y otras anomalías faciales, incluyendo labio leporino y paladar hundido, y anomalías de los miembros distales, corazón, esófago, y riñón.

Prevención de la exposición al embarazo y planeación

Las mujeres en potencial reproductivo deben ser concientizadas del aumento del riesgo de pérdida del embarazo en el primer trimestre y de malformaciones congénitas y deben ser aconsejadas respecto a la prevención del embarazo y planeación.

Manejo de la inmunosupresión

Únicamente los médicos con experiencia en terapia de inmunosupresión y manejo de pacientes con trasplante de órganos deberían prescribir ácido micofenólico de liberación retardada en tabletas. Los pacientes que reciben el medicamento deben ser cuidados en instalaciones equipadas y atendidas con recursos médicos de laboratorio y soporte adecuados. Los médicos responsables de la terapia de mantenimiento deben tener la información completa requerida para el seguimiento del paciente.

Linfoma y otras malignidades

Los pacientes que reciben inmunosupresores, incluyendo el ácido micofenólico de liberación retardada en tabletas, están en riesgo elevado de desarrollar linfomas y otras malignidades, particularmente de la piel [ver Reacciones adversas]. El riesgo parece

estar relacionado más con la intensidad y la duración de la inmunosupresión que con el uso de un agente específico.

Como es usual con pacientes con riesgo elevado de cáncer en la piel, la exposición a la luz del sol y la luz UV debe ser limitada con el uso de prendas protectoras y de bloqueadores con un factor de protección alto.

El desorden linfoproliferativo post trasplante (PTLD) ha sido reportado en receptores de trasplante de órganos inmunosuprimidos. La mayoría de los eventos de PTLD parecen estar relacionados con la infección por el virus Epstein Barr (EBV). El riesgo de PTLD aparece mayormente en aquellos individuos que son EBV seronegativos, una población que incluye muchos niños jóvenes.

Infecciones serias

Los pacientes que reciben inmunosupresores, incluyendo el ácido micofenólico de liberación retardada en tabletas, están en riesgo elevado de desarrollar infecciones bacteriales, virales, micóticas y protozoarias, e infecciones virales nuevas o reactivadas incluyendo infecciones oportunistas [ver Advertencias y precauciones]. Estas infecciones pueden tener consecuencias serias, e incluso fatales. Debido al peligro de sobrepresión del sistema inmune que puede aumentar la susceptibilidad a la infección, la terapia de combinación de inmunosupresores debe ser usada con precaución.

Infecciones virales nuevas o reactivadas

Las infecciones por nefropatía asociada al poliomavirus (PVAN), por leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) asociada al virus JhonCunningham (JC), o por citomegalovirus (CMV), y la reactivación de la hepatitis B (HBV) o la hepatitis C (HCV) han sido reportadas en pacientes tratados con inmunosupresores, incluyendo los derivados del ácido micofenólico (MPA) ácido micofenólico y MMF. La reducción en la inmunosupresión debe considerarse para los pacientes que desarrollen evidencia de infecciones virales nuevas o reactivadas. Los médicos también deben considerar el riesgo que la inmunosupresión reducida representa al aloinjerto funcional.

La infección por PVAN, especialmente la ocasionada por el virus BK, se asocia con serias consecuencias, incluyendo el deterioro de la función renal y la pérdida del injerto renal. El monitoreo de los pacientes puede ayudar a detectar pacientes en riesgo de PVAN.

La PML, que es fatal en algunas ocasiones, se presenta comúnmente con hemiparesia, apatía, confusión, deficiencias cognitivas y ataxia. Los factores de riesgo de PML incluyen el tratamiento con terapias inmunosupresoras y la deficiencia de la función renal. En los pacientes inmunosuprimidos, los médicos deben considerar la PML en el

diagnóstico diferencial en pacientes que reporten síntomas neurológicos y debe considerarse clínicamente indicada la consulta con el neurólogo.

El riesgo de viremia por CMV y enfermedad por CMV es el más alto entre los pacientes de trasplante seronegativos por CMV en el momento del trasplante, que reciben un injerto de un donante CMV seronegativo. Existen acercamientos terapéuticos para limitar la enfermedad por CMV y deberían proporcionarse rutinariamente. El monitoreo de los pacientes puede ayudar a detectar pacientes en riesgo de enfermedad por CMV [ver Reacciones adversas].

La reactivación viral ha sido reportada en pacientes infectados con HBC o HCV. Se recomienda el monitoreo de pacientes infectados por signos clínicos y de laboratorio de HBC o HCV activos.

Discrasias sanguíneas incluyendo la aplasia pura de glóbulos rojos

Se han reportado casos de aplasia pura de glóbulos rojos (PRCA) en pacientes tratados con derivados del MPA en combinación con otros agentes inmunosupresores. El mecanismo para la PRCA inducida por los derivados del MPA es desconocido; la contribución relativa de otros inmunosupresores y sus combinaciones en un régimen inmunosupresor también es desconocida. En algunos casos, se encontró que la PRCA fue reversible con reducción de la dosis o cese de la terapia con derivados del MPA. En pacientes de trasplante, sin embargo, la reducción de la inmunosupresión puede poner en riesgo al injerto. Los cambios en la terapia con ácido micofenólico en receptores de trasplantes deberían ser llevados a cabo sólo bajo la supervisión adecuada para minimizar el riesgo de rechazo del injerto.

Los pacientes que reciben ácido micofenólico deben ser monitoreados por discrasias sanguíneas (por ejemplo, anemia y neutropenia). El desarrollo de neutropenia puede estar relacionado con el ácido micofenólico en sí, medicaciones concomitantes, infecciones virales o alguna combinación de estos. Debe realizarse un conteo sanguíneo completo semanalmente durante el primer mes, dos veces al mes en el segundo y tercer mes de tratamiento, y luego mensualmente a lo largo del primer año. Si ocurre alguna discrasia sanguínea [se desarrolla neutropenia (ANC $<1,3 \times 10^3/\text{mcl}$) o anemia], la administración de ácido micofenólico debe ser interrumpida o la dosis reducida, hacerse las pruebas apropiadas, y el paciente manejado acordemente.

Serias complicaciones en el tracto gastrointestinal

Se han reportado casos de sangrado gastrointestinal (con necesidad de hospitalización), perforaciones intestinales, úlceras gástricas, y úlceras duodenales en pacientes tratados con ácido micofenólico. El ácido micofenólico debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedades activas serias del sistema digestivo.

Inmunizaciones

El uso de vacunas vivas atenuadas debe evitarse durante el tratamiento con ácido micofenólico, los ejemplos incluyen (pero no se limitan a) los siguientes: influenza intranasal, sarampión, paperas, rubeola, polio oral, bacilo Calmette–Guérin (BCG, por sus siglas en inglés), fiebre amarilla, varicela y vacunas contra la tifoidea TY21a.

Deficiencias hereditarias raras

El ácido micofenólico es un inhibidor deshidrogenasa inosinamonofosfato (IMPDH). El ácido micofenólico de liberación retardada en tabletas debe ser evitado en pacientes con deficiencia hereditaria rara de hipoxantina-guanina fosforibosiltransferasa (HGPRT) tales como los síndromes Lesch-Nyhan y Kelley-Seegmiller puesto que puede causar una exacerbación de los síntomas de la enfermedad caracterizados por la sobreproducción y acumulación de ácido úrico, lo que ocasiona síntomas asociados con la gota tales como artritis, tofos, nefrolitiasis o urolitiasis y enfermedad renal, incluyendo falla renal

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016012833, emitido mediante Acta No. 22 de 2016, numeral 3.2.2, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los productos de la referencia:

- Evaluación de Estudio de Bioequivalencia para el Ácido Micofenólico Tabletadas de Liberación Retardada por 360 mg (MYCID-DR 360 mg TABLETAS) y 180 mg (MYCID-DR 180 mg TABLETAS) perteneciente a ALKEM LABORATORIES LTD., INDIA; para solicitud de Registro Sanitario.
- Inserto allegado mediante radicado No. 2016167015

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 22 de 2016, numeral 3.2.2., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* para el producto MYCID-DR 360 mg tabletas fabricado por Alkem Laboratories de la India frente al producto de la referencia Myfortic de Novartis y negar los perfiles de disolución comparativos para la concentración de 180 mg ya que no se allegó la validación completa a los 3 pHs (1.2, 4.5 y 6.8) y no cumple con el parámetro de f2 (numeral 10.6 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016)

3.2.5. PROPRANOLOL CLORHIDRATO 40 mg TABLETAS PROPRANOLOL CLORHIDRATO 80 mg TABLETAS

Expediente : 19963704
 Radicado : 2016039408 / 2016168593
 Fecha : 24/11/2016
 Interesado : Genfar S.A
 Fabricante : Genfar S.A

Composición: Cada tableta contiene 40mg de Propranolol Clorhidrato. C.S. Cada tableta contiene 80mg de Propranolol Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Antianginoso, antiarritmico, antihipertensor, profilaxis de la migraña. Coadyuvante en la profilaxis para disminuir la morbilidad post infarto del miocardio.

Contraindicaciones: Asma bronquial o broncoespasmo, hipoglicemia, acidosis metabolica, bradicardia sinusal o bloqueo cardiaco parcial, embarazo, lactancia, insuficiencia cardiaca incipiente o manifiesta, a menos que el paciente haya sido previamente digitalizado.

Contiene tartrazina que puede producir reacciones alergicas tipo angioedema, asma, urticaria y shock anafilactico.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016012480, emitido en el Acta No. 20 de 2016, numeral 3.2.16, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del estudio de Bioequivalencia del medicamento Propranolol 80mg y perfiles de disolución para Propranolol 40mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 20 de 2016, numeral 3.2.16., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de la referencia por cuando no se adjuntaron perfiles de disolución comparativos frente al producto de la referencia establecido en la Resolución 1124 de 2016, adicionalmente no se adjuntaron soportes de permeabilidad en humanos (pueden ser de literatura) y no se presentó la validación de la metodología analítica correspondiente.

3.2.6. LEVETIRACETAM

Expediente : 20108203
 Radicado : 2016050561 / 2016168911
 Fecha : 25/11/2016
 Interesado : Laboratorios Laproff S.A.
 Fabricante : Laboratorios Laproff S.A.

Composición: Cada tableta contiene 1000mg de Levetiracetam.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes epilépticos desde los 16 años de edad recientemente diagnosticados. Está indicado como terapia coadyuvante en: el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes epilépticos adultos y niños desde los 4 años de edad. En el tratamiento de crisis mioclónicas en adultos y adolescentes desde los 12 años de edad con epilepsia mioclónica juvenil, el tratamiento de crisis tónico clónicas en adultos y niños desde los 4 años de edad con epilepsia generalizada idiopática.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al Levetiracetam o cualquier otro derivado de la pirrolidona o a cualquiera de los excipientes. Niños menores de 4 años, embarazo y lactancia. Se recomienda ajustar la dosis en pacientes con función renal comprometida

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016012692, emitido mediante Acta No. 20 de 2016, numeral 3.2.15, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del estudio farmacocinético de Levetiracetam 1000 mg tabletas recubiertas liberación inmediata, para el producto e la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 20 de 2016, numeral 3.2.15., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar el estudio de bioequivalencia para el producto levetiracetam tabletas recubiertas de 1000 mg fabricado por Laproff con Domicilio en carrera 43 No. 61 sur 84, Sabaneta Antioquia frente al producto de referencia Keppra de UCB pharma.



3.2.7. KEPERTAN

Expediente : 20025587
 Radicado : 2016053708 / 2016171404
 Fecha : 29/11/2016
 Interesado : A-H Robins S.A.S
 Fabricante : Colompack S.A.

Composición: Cada tableta contiene 500mg de levetiracetam

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes epilépticos desde los 16 años de edad recientemente diagnosticados. keppra está indicado como terapia coadyuvante en: el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes epilépticos adultos y niños desde los 4 años de edad. en el tratamiento de crisis mioclónicas en adultos y adolescentes desde los 12 años de edad con epilepsia mioclónica juvenil, el tratamiento de crisis tónico clónicas en adultos y niños desde los 4 años de edad con epilepsia generalizada idiopática

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al levetiracetam y otros derivados de la pirrolidona o algunos de los excipientes. Ajustar la dosis en pacientes con función renal comprometida. Niños menores de 4 años. Embarazo y lactancia. Se han notificado casos de suicidio, intento de suicidio, pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos.

Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de depresión y/o pensamientos y comportamientos suicidas y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten con sus médicos si aparecen signos de depresión y/o pensamientos suicidas.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016012831, emitido mediante Acta No. 22 de 2016, numeral 3.2.3 con el fin de continuar con el proceso de aprobación del estudio de bioequivalencia (in vitro) del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 22 de 2016, numeral 3.2.3., por cuanto no se allegó la validación a los 3 pHs, lo adjuntado en el radicado inicial corresponde a la validación para la cuantificación del producto terminado lo cual no incluye los pHs 1.2, 4.5 y 6.8; no se evidencia la fecha de

realización del parámetro de linealidad enviada en la respuesta a auto, lo cual no permitiría la confiabilidad de los resultados obtenidos.

Adicionalmente, la justificación enviada en relación a las diferencias encontradas en el estudio de disolución para la concentración de 1000 mg (Radicado 2016047684) y la de 500 mg (Radicado 2016053708), no es clara, por cuanto ambos estudios fueron realizados bajo las mismas condiciones.

El parámetro de permeabilidad aunque se acepta de literatura, debe corresponder a resultados obtenidos en humanos.

3.2.8. KEPERTAN

Expediente : 20025588
 Radicado : 2016047684 / 2016171406
 Fecha : 29/11/2016
 Interesado : A-H Robins S.A.S
 Fabricante : Colompack S.A.

Composición: Cada tableta contiene 1000mg de Levetiracetam

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

- Como monoterapia en el tratamiento de crisis parciales con o sin generalización secundaria en paciente epilépticos desde los 16 años de edad recientemente diagnosticada.
- Como terapia coadyuvante en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes epilépticos adultos y niños desde los 4 años de edad.
- En el tratamiento de crisis mioclónicas en adultos y adolescentes desde los 12 años de edad con epilepsia mioclónica juvenil.
- El tratamiento de crisis tónico clónicas en adultos y niños desde los 4 años de edad con epilepsia generalizada idiopática.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al levetiracetam y otros derivados de la pirrolidona o alguno de los excipientes. Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con función renal comprometida. Niños menores de 4 años. Embarazo y lactancia. Se han notificado casos de suicidio, intento de suicidio, pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos. Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de depresión y/o pensamientos y comportamientos suicidas y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe

aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten con su médico si aparecen signos de depresión y/o pensamientos suicidas.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto al Auto No. 2016012714 emitido mediante Acta No. 20 de 2016, numeral 3.2.19, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del estudio de bioequivalencia (in vitro), para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 20 de 2016, numeral 3.2.19., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar los perfiles de disolución. Lo anterior por cuanto no se allegó la validación a los 3 pHs, lo adjuntado en el radicado inicial corresponde a la validación para la cuantificación del producto terminado lo cual no incluye los pHs 1.2, 4.5 y 6.8; no se evidencia la fecha de realización del parámetro de linealidad enviada en la respuesta a auto, lo cual no permitiría la confiabilidad de los resultados obtenidos.

Adicionalmente, la justificación enviada en relación a las diferencias encontradas en el estudio de disolución para la concentración de 1000mg (Radicado 2016047684) y la de 500mg (Radicado 2016053708), no es clara, por cuanto ambos estudios fueron realizados bajo las mismas condiciones.

El parámetro de permeabilidad aunque se acepta de literatura, debe corresponder a resultados obtenidos en humanos.

La determinación de f2 para los pHs 4.5 y 6.8 no cumple con lo establecido en el numeral 10.6 de la Resolución 1124 de 2016: *“Un máximo de un punto de tiempo se debe considerar después de que el 85% de disolución se ha alcanzado en el producto de referencia (comparador).”*

3.2.9. PLENICA® 300 mg

Expediente : 20107937
 Radicado : 2016046711 / 2016171541
 Fecha : 30/11/2016
 Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.
 Fabricante : Roemmers S.A..I.C.F.

Composición: Cada cápsula contiene 300mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Pregabalina está indicada para el tratamiento de dolor neuropático en adultos. Pregabalina está indicada como terapia coadyuvante de convulsiones parciales, con ó sin generalización secundaria, en pacientes a partir de los 12 años de edad. Está indicada en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada. Tratamiento de dolor neuropático central en adultos. Manejo del síndrome de fibromialgia.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Trastornos neuropsiquiátricos y comportamiento e ideación suicida.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016012482, emitido mediante Acta No. 20 de 2016, numeral 3.2.13, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del estudio de Bioequivalencia de Pregabalina fabricado por Roemmers S.A.I.C.F. cápsula 300 mg con respecto al producto de referencia Lyrica® cápsula 300mg producido por Pfizer, ciego simple, cruzado de dos fases, dos secuencias, aleatorizado, unidosis, en voluntarios sanos en ayuno. Lo anterior con el fin de realizar la solicitud de registro sanitario del producto Plenica® Cápsulas 300 mg.

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. DOLENCAR 75 mg CÁPSULAS DURAS
DOLENCAR 150 mg CÁPSULAS DURAS
DOLENCAR 300 mg CÁPSULAS DURAS**

Expediente : 20107893 / 20107917 / 20107919
Radicado : 2016063065 / 2016172934
Fecha : 01/12/2016
Interesado : Arias Fajardo Abogados

Composición:
Cada capsula dura contiene 75mg de Dolencar
Cada capsula dura contiene 150mg de Dolencar
Cada capsula dura contiene 300mg de Dolencar

Forma farmacéutica: Cápsulas duras

Indicaciones: Dolencar pertenece a un grupo de medicamentos que se utilizan para el tratamiento de la epilepsia y del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) en adultos.

Epilepsia: la pregabalina se utiliza en el tratamiento de ciertas clases de epilepsia (crisis parciales con o sin generalización secundaria) en adultos. Su médico le recetará pregabalina para tratar la epilepsia cuando su tratamiento actual no controle la enfermedad. Usted debe tomar pregabalina añadido a su tratamiento actual. Pregabalina no se debe administrar solo, sino que siempre debe utilizarse en combinación con otros tratamientos antiepilépticos.

Trastorno de ansiedad generalizada: Dolencar se utiliza en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG). Los síntomas del TAG son una ansiedad y preocupación excesivas y prolongadas que resultan difíciles de controlar. El TAG también puede producir inquietud o sensación de excitación o nerviosismo, sentirse fatigado (cansado) fácilmente, tener dificultad para concentrarse o quedarse con la mente en blanco, irritabilidad, tensión muscular o alteración del sueño. Esto es diferente del estrés y tensiones de la vida cotidiana.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 de la ficha técnica.

Advertencias: Pacientes diabéticos

De acuerdo a la práctica clínica actual, ciertos pacientes diabéticos que ganen peso durante el tratamiento con pregabalina, pueden precisar un ajuste de los medicamentos hipoglucemiantes.

Reacciones de hipersensibilidad

Durante el periodo post-comercialización se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo casos de angioedema. Si aparecen síntomas de angioedema, como son tumefacción facial, perioral o de las vías respiratorias superiores, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con pregabalina.

Mareos, somnolencia, pérdida de conocimiento, confusión y deterioro mental

El tratamiento con pregabalina se ha asociado a mareos y somnolencia, lo cual podría incrementar los casos de lesiones accidentales (caídas) en la población de edad avanzada. Asimismo se han notificado, durante el periodo post-comercialización, casos de pérdida de conocimiento, confusión y deterioro mental. Por tanto, se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución hasta que se familiaricen con los potenciales efectos del medicamento.

Efectos relacionados con la visión

En ensayos clínicos controlados, una mayor proporción de pacientes tratados con pregabalina, en comparación con aquellos tratados con placebo, notificó visión borrosa

que en la mayoría de los casos se resolvió al continuar con el tratamiento. En los ensayos clínicos en los que se llevaron a cabo pruebas oftalmológicas, la incidencia de disminución de la agudeza visual y alteración del campo visual fue mayor en pacientes tratados con pregabalina que en aquellos tratados con placebo; la incidencia de cambios fundoscópicos fue mayor en pacientes tratados con placebo (ver sección 5.1 de la ficha técnica).

Durante el periodo post-comercialización también se han notificado reacciones adversas visuales incluyendo pérdida de visión, visión borrosa u otros cambios de agudeza visual, muchos de los cuales fueron transitorios. La suspensión del tratamiento con pregabalina puede resolver o mejorar estos síntomas visuales.

Insuficiencia renal

Se han notificado casos de insuficiencia renal, de los cuales algunos revirtieron con la interrupción del tratamiento con pregabalina.

Retirada de la medicación antiepiléptica concomitante

No hay datos suficientes que permitan suprimir la medicación antiepiléptica concomitante, tras alcanzar el control de las crisis con pregabalina en el tratamiento combinado, para lograr la monoterapia con pregabalina.

Síntomas de retirada

En algunos pacientes se han observado síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con pregabalina tanto a corto como a largo plazo. Se han mencionado los siguientes acontecimientos: insomnio, dolor de cabeza, náuseas, ansiedad, diarrea, síndrome gripal, nerviosismo, depresión, dolor, convulsiones, hiperhidrosis y mareos, sugestivos de dependencia física. Se debe informar al paciente sobre esto al inicio del tratamiento.

Durante el tratamiento con pregabalina, o al poco tiempo de interrumpir el tratamiento con pregabalina, pueden aparecer convulsiones, incluyendo estatus epiléptico y convulsiones de tipo gran mal.

Con respecto a la interrupción del tratamiento de pregabalina a largo plazo, los datos sugieren que la incidencia y gravedad de los síntomas de retirada pueden estar relacionadas con la dosis.

Insuficiencia cardíaca congestiva

Durante la experiencia post-comercialización se han notificado casos de insuficiencia cardíaca congestiva en algunos pacientes en tratamiento con pregabalina. Estas reacciones se observan sobre todo en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) con función cardiovascular comprometida. Pregabalina debe utilizarse con precaución en este tipo de pacientes. Estas reacciones pueden revertir tras la suspensión del tratamiento.

Pensamientos y comportamientos suicidas

Se han notificado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en distintas indicaciones. Un metanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo, aleatorizados, con fármacos antiepilépticos, ha mostrado también un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo por el que se produce este riesgo, y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento del riesgo con pregabalina.

Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas, y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten a su médico si aparecen pensamientos y comportamientos suicidas.

Disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior

Durante el periodo post-comercialización se han notificado casos relacionados con la disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior (ej. obstrucción intestinal, íleo paralítico, estreñimiento) al administrarse pregabalina conjuntamente con medicamentos con potencial para producir estreñimiento, como los analgésicos opioides. En caso de que se vayan a administrar en combinación pregabalina y opioides, debe considerarse la utilización de medidas para evitar el estreñimiento (especialmente en mujeres y pacientes de edad avanzada).

Uso incorrecto, potencial de abuso o dependencia

Se han notificado casos de uso incorrecto, abuso o dependencia. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de abuso de sustancias, y los pacientes han de ser monitorizados para detectar síntomas de uso incorrecto, abuso o dependencia con pregabalina (se han notificado casos de tolerancia, aumento de la dosis, búsqueda compulsiva de drogas).

Encefalopatía

Se han notificado casos de encefalopatía, mayoritariamente en pacientes con enfermedades subyacentes que podrían haber provocado la encefalopatía.

Intolerancia a la lactosa

Dolencar contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o mal absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016012845, emitido mediante Acta No. 22 de 2016, numeral 3.2.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los estudios clínicos y perfiles de disolución para el registro en trámite de

Dolencar, adicionalmente solicita la aprobación del inserto allegado mediante Radicado No. 2016172934, 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.

3.2.11. RASAGILINE TARTRATE

Expediente : 20109472
 Radicado : 2016064508
 Fecha : 02/12/2016
 Interesado : Altadis Farmaceutica S.A.S.
 Fabricante : AtlanticPharma S.A.

Composición: Cada tableta contiene 1.44mg de Rasagilinetartrate

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: 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.

Advertencias: Debe evitarse el uso concomitante de rasagilina y fluoxetina o fluvoxamina 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 y/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.

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 uso 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.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016012748, emitido mediante Acta No. 22 de 2016, numeral 3.2.4, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia.
- Inserto allegado mediante radicado No. 2016064508

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 22 de 2016, numeral 3.2.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar el estudio de bioequivalencia para el producto Rasagilina 1mg tableta fabricado por Atlantic Pharma S.A de Portugal, frente al medicamento de la referencia Azilect ® 1mg tableta de Teva Pharma GmbH.

3.2.12 **GLUCOPHAGE® 500 mg**

Expediente : 2016140854
 Radicado : 59501
 Fecha : 06/10/2016
 Fecha CRC : 02/12/2016
 Interesado : Merck S.A.

Composición: Cada tableta contiene 500mg de Metformina Clorhidrato

Forma Farmacéutica: Tableta cubierta con película (Tableta lacada).

Indicaciones: Coadyuvante en el manejo de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes adultos y pediátricos que no responde a medidas generales de dieta, ejercicio y sulfonil-urea. 2. coadyuvante en el manejo de diabetes tipo 1 (insulino dependiente), según criterio del especialista. 3. coadyuvante del síndrome de ovario poliquístico.

Contraindicaciones y advertencias: nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la metformina clorhidrato o a alguno de los excipientes.
- Cetoacidosis diabética, pre-coma diabético.
- Insuficiencia renal grave o insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina o gfr <30 ml / min).
- Trastornos agudos que potencialmente puedan alterar la función renal, tales como deshidratación, infección grave o shock.
- 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 hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.

La administración extravascular 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 o gfr <45 ml / min en la administración intravenosa o en pacientes con un aclaramiento de creatinina o gfr <60 ml / min 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 aún más.

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

Nuevas advertencias y precauciones: Acidosis láctica, la acidosis láctica es una rara pero grave (tiene alta mortalidad en ausencia de tratamiento inmediato) complicación metabólica que puede ocurrir debido a la acumulación de metformina.

Los casos notificados de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina se han producido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal grave o empeoramiento agudo de la función renal. es posible y recomendado que la incidencia de acidosis láctica se reduzca evaluando también otros factores de riesgo asociados como la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado, la deshidratación (diarrea severa o vómitos), la ingesta excesiva de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier condición asociada con hipoxia (tales como insuficiencia cardíaca aguda, infarto agudo de miocardio).

Los médicos deben alertar a los pacientes sobre el riesgo y sobre los síntomas de la acidosis láctica.

Diagnóstico, el riesgo de acidosis láctica debe considerarse en el caso de signos inespecíficos tales como calambres musculares con trastornos digestivos como dolor abdominal y astenia grave.

Esto puede ser seguido por disnea acidótica, hipotermia y coma. El diagnóstico de laboratorio consiste en un ph sanguíneo disminuido (menos de 7.25), niveles de lactato plasmático mayores a 5 mmol/l, y un aumento en el hiato aniónico y en la relación lactato/piruvato. Si se sospecha acidosis metabólica, la metformina debe interrumpirse y el paciente debe ser hospitalizado inmediatamente.

Función renal, como la metformina se excreta por el riñón, se recomienda que el aclaramiento de creatinina o gfr se determine antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces:

- por lo menos anualmente en pacientes con función renal normal,
- al menos dos a cuatro veces al año en pacientes con aclaramiento de creatinina o gfr en el límite inferior normal, o entre 45 y 59 ml/min y en sujetos de edad avanzada.
- por lo menos cuatro veces al año en pacientes con aclaramiento de creatinina o gfr entre 30 y 44 ml/min. en el caso de que el aclaramiento de creatinina o gfr sea <45 ml/min, no se recomienda iniciar la metformina.

En el caso de que el aclaramiento de creatinina o gfr sea <30 ml / min, metformina está contraindicada.

Se recomienda precaución especial en situaciones en las que la función renal pueda estar alterada, por ejemplo, en adultos mayores, en caso de deshidratación, o al inicio de un tratamiento antihipertensivo, tratamiento con diuréticos o terapia con un nsaid. 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.

El grupo técnico de medicamentos de la dirección de medicamentos y productos biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora el favor de conceptuar sobre los estudios de Bioequivalencia allegados por el interesado mediante el presente radicado

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

- **Allegiar 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 (espectros), de los lotes presentados evaluados.**
- **Adjuntar los respectivos soportes (espectros mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema, obtenidos en la validación de los perfiles de disolución.**

3.2.13. TACROLIMUS 1 mg CAPSULAS TACROLIMUS 5 mg SANDOZ CAPSULAS

Expediente : 20024899
 Radicado : 2016023750 / 2016142217
 Fecha : 07/10/2016
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.
 Fabricante : Sandoz Private Limited

Composición:

Tacrolimus 1 mg: cada cápsula dura contiene tacrolimus monohidrato equivalente a tacrolimus base 1.00 mg

Tacrolimus 5 mg: cada cápsula dura contiene tacrolimus monohidrato equivalente a tacrolimus base 5.00 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que recibieron trasplante alogénico de riñón o hígado. Se recomienda que el producto sea usado concomitantemente con corticosteroides. Debido al riesgo de anafilaxis la solución inyectable debe usarse solo en pacientes que no puedan ingerir capsulas. Trasplante cardiaco.

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a tacrolimus. Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al aceite de ricino. la inmunosupresión, puede dar como resultado una susceptibilidad aumentada a la infección y el posible desarrollo de linfoma. Solamente los médicos experimentados en la terapia inmunosupresora y el manejo de los pacientes receptores de trasplantes de órganos deben prescribirlo. Puede causar nefro y neurotoxicidad cuando se usa en dosis altas. La hipertensión es un efecto adverso común de la terapia con tacrolimus. Se puede requerir terapia antihipertensiva. Puede causar hiperkalemia, deberán

evitarse los diuréticos ahorradores de potasio. Se debe administrar con precaución en pacientes con disfunción hepática y renal.

Precauciones y Advertencias:

Han sido reportados errores de medicación, incluyendo la sustitución inadvertida, no intencional o sin supervisión de formulaciones de tacrolimus de acción inmediata o de liberación prolongada. Esto ha conllevado a eventos adversos serios, incluyendo el rechazo de injertos u otros efectos secundarios, que pueden ser consecuencia de una sub- o sobre-exposición a tacrolimus. Los pacientes deben ser mantenidos en una formulación única de tacrolimus con el correspondiente régimen de dosis diario; las alteraciones en la formulación o el régimen sólo deben hacerse bajo la supervisión cercana de un especialista de trasplante.

Durante el periodo inicial de post-trasplante, se debe llevar a cabo rutinariamente el monitoreo de los parámetros a continuación: presión sanguínea, ECG, estatus visual y neurológico, niveles de glucosa en ayuno, electrolitos (particularmente el potasio), pruebas de función hepática y renal, parámetros hematológicos, valores de coagulación y determinaciones de proteínas plasmáticas. Si se han observado cambios clínicamente relevantes, se deben considerar ajustes en el régimen inmunosupresor.

Trastornos gastrointestinales

Se ha informado perforación gastrointestinal en pacientes tratados con tacrolimus. Como la perforación gastrointestinal es un acontecimiento de importancia médica que puede provocar una condición grave o de riesgo para la vida, es aconsejable considerar tratamientos apropiados inmediatamente después de la aparición de presuntos síntomas o signos.

Dado que los niveles de tacrolimus en sangre pueden cambiar significativamente durante episodios de diarrea, se recomienda un control extra de la concentración de tacrolimus durante dichos episodios.

Trastornos Cardiacos:

En raras ocasiones se han presentado hipertrofias ventriculares o hipertrofia del septum, reportadas como cardiomiopatías. La mayoría de los casos fueron reversibles, ocurriendo principalmente en niños con concentraciones mínimas sanguíneas de tacrolimus mucho más altas que los niveles máximos recomendados. Otros factores observados que aumentan el riesgo de estas condiciones clínicas son: enfermedad preexistente del corazón, uso de corticosteroides, hipertensión, disfunción renal o hepática, infecciones, sobrecarga de líquidos y edema. Siendo así, los pacientes de alto riesgo, particularmente niños pequeños y aquellos que reciben una inmunosupresión sustancial deben ser monitoreados, usando procedimientos como la ecocardiografía o

ECG pre- y post-trasplante (por ej., inicialmente a tres meses y luego 9-12 meses). Si se desarrollan anomalías, la reducción de dosis de la terapia de tacrolimus o el cambio a otro tratamiento con un agente inmunosupresor deben ser considerados.

Tacrolimus puede prolongar el intervalo QT y ocasionar Torsade de Pointes (taquicardia ventricular polimorfa). Debe actuarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de prolongación del QT, donde se incluyen pacientes con antecedentes personales o familiares de prolongación del QT, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias y alteraciones electrolíticas. Es necesario ser precavido en pacientes donde se sospecha o se ha diagnosticado el Síndrome Congénito del Intervalo QT o la prolongación QT adquirida o en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que se conoce prolongan el intervalo QT, provocan alteraciones electrolíticas o se sabe incrementan la exposición de tacrolimus

Trastornos linfoproliferativos y tumores malignos:

Hay reportes de pacientes tratados con tacrolimus que desarrollaron perturbaciones linfoproliferativas asociadas al virus Epstein Barr (VEB). Los pacientes que hayan sido cambiados a la terapia de tacrolimus no deben recibir un tratamiento anti-linfocitos concomitantemente. Hay reportes de que niños muy jóvenes (< 2 años) negativos para VEB-VCA presentan un riesgo más alto de desarrollar perturbaciones linfoproliferativas. Por consiguiente, en este grupo de pacientes, la serología de VEB-VCA debe ser evaluada antes de iniciar el tratamiento con tacrolimus. Durante el tratamiento, se recomienda el monitoreo cuidadoso con VEB-PCR. El VEB-PCR positivo puede persistir durante meses y de por sí no es indicativo de enfermedad linfoproliferativa o linfoma.

Como con otros agentes inmunosupresores, debido al riesgo potencial de cambios malignos en la piel, la exposición a los rayos del sol y luz UV debe ser limitada, usando ropa adecuada y bloqueador solar de un alto factor de protección. Al igual que con otros agentes inmunosupresores se desconoce el riesgo de cáncer secundario.

Síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP):

Hay reportes de pacientes tratados con tacrolimus que han desarrollado el síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP). Si los pacientes que están tomando tacrolimus presentan síntomas indicadores de SERP, como sean el dolor de cabeza, estado mental alterado, ataque epiléptico y perturbaciones visuales, se deberá llevar a cabo un procedimiento radiológico (por ej. MRI). Si se diagnostica SERP, se recomienda proceder al control apropiado de la presión sanguínea y a la discontinuación inmediata de tacrolimus sistémico. La mayoría de los pacientes recupera completamente tras las medidas apropiadas.

Infecciones oportunistas:

Los pacientes tratados con inmunosupresores, incluyendo tacrolimus, tienen mayor riesgo de desarrollar infecciones oportunistas (bacterianas, por hongos, virales y protozoarias). Entre estas condiciones está la nefropatía asociada al virus BK y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC. Estas infecciones están frecuentemente relacionadas con una carga inmunosupresora total alta y pueden conllevar a condiciones serias o fatales que los médicos deberían considerar en pacientes con función renal en deterioro o síntomas neurológicos.

Aplasia eritrocitaria pura:

Se han reportado casos de aplasia pura de glóbulos rojos (AEP) en pacientes tratados con tacrolimus. Otros pacientes han reportado factores de riesgo para AEP como son la infección B19 por parvovirus, enfermedad subyacente o medicaciones concomitantes asociadas con AEP.

Reacciones adversas:

El perfil de reacciones adversas a la droga asociado con los agentes inmunosupresores con frecuencia es difícil de establecer a raíz de la enfermedad subyacente y del uso concurrente de múltiples medicaciones.

Muchas de las reacciones adversas a la droga mencionadas más abajo son reversibles y/o responden a la reducción de dosis. La administración oral parece estar asociada a una menor incidencia de reacciones adversas a la droga comparadas con el uso intravenoso. Las reacciones adversas a la droga aparecen listadas abajo, por orden decreciente de frecuencia de ocurrencia: muy comunes ($\geq 1/10$); comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco comunes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raras ($< 1/10,000$), no conocidas (no pueden ser estimadas con base en los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones:

Como es bien conocido para otros agentes inmunosupresores potentes, los pacientes que reciben tacrolimus presentan frecuentemente mayor riesgo de infecciones (virales, bacterianas, fúngicas, protozoarias). La progresión de infecciones preexistentes puede verse agravada. Pueden presentarse infecciones generalizadas y localizadas.

Se han reportados casos de nefropatía asociada al virus BK, así como casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC, en pacientes tratados con inmunosupresores, incluyendo tacrolimus.

Neoplasmas: benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos):

Los pacientes que reciben tratamiento con inmunosupresores tienen mayor riesgo de desarrollar tumores malignos. Se han notificado neoplasias benignas, así como

malignas, incluyendo trastornos linfoproliferativos asociados con VEB y neoplasias de piel asociadas al tratamiento con tacrolimus.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Comunes: anemia, leucopenia, trombocitopenia, leucocitosis, análisis de glóbulos rojos anormal

Poco comunes: coagulopatías, análisis de coagulación y sangrado anormales, pancitopenia, neutropenia

Raras: púrpura trombótica trombocitopénica, hipo-protrombinemia

No conocidas: aplasia pura de glóbulos rojos, agranulocitosis, anemia hemolítica

Trastornos del sistema inmunológico:

Se han presentado reacciones alérgicas y anafilactoides en pacientes que reciben tacrolimus.

Trastornos endocrinos:

Raras: hirsutismo

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Muy comunes: condiciones hiperglucémicas, diabetes mellitus, hiperpotasemia

Comunes: hipomagnesemia, hipofosfatemia, hipocalemia, hipocalcemia, hiponatremia, sobrecarga de líquidos, hiperuricemia, disminución del apetito, anorexia, acidosis metabólica, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, otras anormalidades electrolíticas

Poco comunes: deshidratación, hipoproteinemia, hiperfosfatemia, hipoglicemia

Trastornos psiquiátricos:

Muy comunes: insomnio

Comunes: síntomas de ansiedad, confusión y desorientación, depresión, estado de ánimo depresivo, trastornos y alteraciones del humor, pesadillas, alucinaciones, trastornos mentales

Poco comunes: trastornos psicóticos

Trastornos del sistema nervioso:

Muy comunes: temblor, dolor de cabeza

Comunes: convulsiones, alteraciones en la consciencia, parestesia y disestesias, neuropatías periféricas, mareos, problemas para escribir, trastornos del sistema nervioso

Poco comunes: coma, hemorragias del sistema nervioso central y accidentes cerebro vasculares, parálisis y paresia, encefalopatía, anormalidades del habla y del lenguaje, amnesia

Raras: hipertoniá

Muy raras: miastenia

Trastornos oculares:

Comunes: visión borrosa, fotofobia, trastornos del ojo

Poco comunes: cataratas

Raras: ceguera

Trastornos del oído y del laberinto:

Comunes: tinnitus

Poco comunes: hipoacusia

Raras: sordera sordera neurosensorial

Muy raras: deterioro del oído

Trastornos cardiacas:

Comunes: perturbaciones isquémicas de la arteria coronaria, taquicardia

Poco comunes: arritmias ventriculares y paro cardiaco, falla cardiaca, cardiomiopatías, hipertrofia ventricular, arritmias supraventriculares, palpitaciones, investigaciones anormales en el ECG, ritmo cardiaco y pulso anormales

Raras: efusión pericárdica

Muy raras: ecocardiograma anormal, prolongación del intervalo QT en el ECG, torsades de pointes

Trastornos vasculares:

Muy comunes: hipertensión

Comunes: hemorragia, eventos tromboembólicos e isquémicos, trastornos vasculares periféricas, trastornos hipotensos vasculares

Poco comunes: infarto, trombosis venosa profundo, shock

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Comunes: disnea, trastornos del parénquima pulmonar, efusión pleural, faringitis, tos, congestión e inflamación nasal

Poco comunes: fallas respiratorias, trastornos del tracto respiratorio, asma

Raras: síndrome de dificultad respiratoria aguda

Perturbaciones gastrointestinales:

Muy comunes: diarrea, náusea

Comunes: condiciones inflamatorias gastrointestinales, ulceración y perforación gastrointestinal, hemorragias gastrointestinales, estomatitis, ascitis, vómito, dolor gastrointestinal y abdominal, signos y síntomas dispépticos, estreñimiento, flatulencia, hinchazón y distensión, heces líquidas, signos y síntomas gastrointestinales

Poco comunes: íleo paralítico, peritonitis, pancreatitis aguda y crónica, aumento de la amilasa sanguínea, enfermedad de reflujo gastroesofágico, vaciamiento gástrico deteriorado

Raras: subileo, pseudoquiste pancreático

Trastornos hepatobiliares:

Comunes: alteración de la función de enzimas hepáticas, colestasis e ictericia, daño hepatocelular y hepatitis, colangitis

Raras: trombosis arterial hepática, enfermedad hepática venooclusiva

Muy raras: falla hepática, estenosis del conducto biliar

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Comunes: prurito, salpullido, alopecias, acné, aumento de la sudoración

Poco comunes: dermatitis, fotosensibilidad

Raras: necrólisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell)

Muy raras: síndrome de Stevens Johnson

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo:

Comunes: artralgia, calambres musculares, dolor en los miembros, dolor de espalda

Poco comunes: trastornos articulares

Trastornos renales y urinarias:

Muy comunes: deterioro renal

Comunes: falla renal, falla renal aguda, oliguria, necrosis tubular renal, nefropatía tóxica, alteraciones urinarias, síntomas de vejiga y uretrales

Poco comunes: anuria, síndrome urémico hemolítico

Muy raras: nefropatía, cistitis hemorrágica

Trastornos del aparato reproductor:

Poco comunes: dismenorrea y sangrado uterino

Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración:

Comunes: condiciones de astenia, trastornos febriles, edema, dolor y malestar, aumento de fosfatasa alcalina de la sangre, aumento de peso, alteración en la percepción de la temperatura corporal

Poco comunes: falla multi-orgánica, enfermedad similar a la influenza, intolerancia a la temperatura, sensación de presión en el pecho, sensación de nerviosidad, sensación de anormalidad, aumento de dehidrogenasa lactato en sangre, pérdida de peso

Raras: sed, caída, opresión en el pecho, disminución de la movilidad, úlcera

Muy raras: aumento de tejido adiposo

Complicaciones por lesión, envenenamiento y del procedimiento:

Comunes: disfunción primaria del injerto

Se han podido observar errores de medicación, incluyendo la sustitución inadvertida, no intencional o sin supervisión de las formulaciones de tacrolimus de acción inmediata o de liberación prolongada. Se han reportado cierto número de casos asociados de rechazo de trasplante (con frecuencia no establecida con base en los datos disponibles).

Interacciones:

Interacciones metabólicas:

Tacrolimus disponible sistémicamente es metabolizado por la CYP3A4 hepática. Hay también evidencias de metabolismo gastrointestinal por CYP3A4 en la pared del intestino. El uso concomitante de productos medicinales o de remedios de hierbas medicinales que se sabe inhiben o inducen CYP3A4 pueden afectar el metabolismo de tacrolimus, y de esta manera aumentar o disminuir los niveles de tacrolimus en la sangre. Por esta razón se recomienda controlar los niveles en sangre de tacrolimus, así como la prolongación del intervalo QT (con ECG), la función renal y otros efectos secundarios, siempre y cuando las sustancias que tengan el potencial de alterar el metabolismo de la CYP3A4 se usen concomitantemente y para interrumpir o ajustar la dosis de tacrolimus de forma apropiada con el fin de mantener una exposición similar a tacrolimus.

Inhibidores de metabolismo de Tacrolimus:

Clínicamente, las sustancias a continuación han demostrado elevar los niveles de tacrolimus en la sangre: Se han observado fuertes interacciones con agentes antifúngicos como son el ketoconazol, fluconazol, itraconazol y voriconazol, el antibiótico macrólido eritromicina o los inhibidores de proteasa VIH (por ejemplo, ritonavir, nelfinavir, saquinavir) o inhibidores de la proteasa del virus de hepatitis C (por ej. telapavir, boceprevir). El uso concomitante de estas sustancias puede requerir una reducción en las dosis de tacrolimus en prácticamente todos los pacientes.

Se han observado interacciones menos intensas con clotrimazol, claritromicina, telitromicina josamicina, nifedipina, nicardipina, diltiazem, verapamil, amiodarona, danazol, etinilestradiol, omeprazol y nefazodona.

In vitro, las sustancias a continuación han demostrado ser potenciales inhibidores del metabolismo de tacrolimus: bromocriptina, cortisona, dapsona, ergotamina, gestodeno, lidocaína, mfenitoína, miconazol, midazolam, nilvadipina, noretindrona, quinidina, tamoxifeno, troleandomicina.

Según los reportes, el jugo de toronja aumenta el nivel sanguíneo de tacrolimus, por lo que debe ser evitado.

Lansoprazol y ciclosporina pueden potencialmente inhibir el metabolismo de tacrolimus, mediado por la CYP3A4, y al hacerlo aumentar las concentraciones de tacrolimus total en la sangre.

Otras interacciones que potencialmente conducen al incremento de los niveles de tacrolimus en sangre.

Tacrolimus se une extensamente a las proteínas plasmáticas. Es necesario considerar las posibles interacciones con otros medicamentos que se conoce tienen una alta afinidad por las proteínas plasmáticas (por ej., los AINES, los anticoagulantes orales o los antidiabéticos orales).

Otras interacciones potenciales que podrían aumentar la exposición sistémica de tacrolimus incluyen el agente procinético metoclopramida, cimetidina e hidróxido de magnesio – aluminio.

Inductores del metabolismo de Tacrolimus

Clínicamente, las sustancias a continuación han demostrado bajar los niveles de tacrolimus en la sangre: rifampicina, rifabutina, fenitoína o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), que pueden requerir mayores dosis de tacrolimus en casi todos los pacientes. Se han observado interacciones clínicamente significativas también con fenobarbital. Se ha observado que las dosis de mantenimiento de corticosteroides reducen los niveles de tacrolimus sanguíneo.

Las dosis elevadas de prednisolona o metilprednisolona administradas para el tratamiento del rechazo agudo tienen potencial para aumentar o disminuir los niveles sanguíneos de tacrolimus.

Carbamazepina, metamizol e isoniazida tienen el potencial para disminuir las concentraciones de tacrolimus.

Efecto de tacrolimus en el metabolismo de otros medicamentos:

Tacrolimus es un inhibidor conocido de CYP3A4; por lo tanto, el uso concomitante de tacrolimus con medicamentos que son metabolizados por CYP3A4 puede afectar el metabolismo de estos. La vida media de la ciclosporina es prolongada cuando tacrolimus es administrado concomitantemente. Adicionalmente, pueden presentarse efectos nefrotóxicos sinérgicos/aditivos. Por estas razones, la administración combinada de ciclosporina y tacrolimus no está recomendada y se debe ejercer cautela al administrar tacrolimus a pacientes que hayan recibido anteriormente ciclosporina.

Se ha observado que tacrolimus aumenta el nivel sanguíneo de fenitoína.

Teniendo en cuenta que tacrolimus puede reducir la depuración de los contraceptivos de base esteroide, conllevando a una exposición hormonal incrementada, habrá que ejercer particular cautela al decidir sobre las medidas de contracepción que se deben tomar.

El conocimiento actual sobre las interacciones entre tacrolimus y las estatinas es limitado. Los datos disponibles sugieren que la farmacocinética de las estatinas permanece prácticamente sin alteración con la coadministración de tacrolimus. Los datos en animales han mostrado que tacrolimus podría potencialmente disminuir la depuración y aumentar la vida media de pentobarbital y fenazona.

Otras interacciones que han conllevado a efectos clínicos nocivos:

El uso concurrente de tacrolimus con productos medicinales que se sabe tienen efectos nefrotóxicos o neurotóxicos puede aumentar esos efectos (por ej., aminoglicósidos, inhibidores de girasa, vancomicina, sulfametoxazol+trimetoprim, AINEs, ganciclovir o aciclovir).

Se ha observado un aumento de nefrotoxicidad tras la administración de anfotericina B e ibuprofeno en conjunción con tacrolimus.

Teniendo en cuenta que el tratamiento de tacrolimus puede estar asociado a la hiperpotasemia, o que puede aumentar la hiperpotasemia pre-existente, se debe evitar la administración de dosis altas de potasio o diuréticos ahorradores de potasio (por ej. amilorida, triamtireno o espironolactona).

Los inmunosupresores pueden afectar la respuesta a la vacuna, y la vacuna durante el tratamiento con tacrolimus puede resultar menos efectiva. Se debe evitar el uso de vacunas vivas atenuadas.

Tomando Tacrolimus con alimentos y bebidas:

De manera general, usted debe tomar Tacrolimus con el estómago vacío o por lo menos 1 hora antes de la comida o 2 a 3 horas después de haber comido. Se debe evitar el consumo de toronja y de jugo de toronja mientras esté tomando Tacrolimus.

Dosificación y Grupo Etario:

Tome siempre Tacrolimus exactamente como se lo recomendó su médico. Debe asesorarse con su médico si no está seguro de cómo hacerlo.

Asegúrese de que esté recibiendo el mismo medicamento de tacrolimus cada vez que recoja su prescripción, a menos que su especialista de transplantes haya acordado cambiar a otro medicamento de tacrolimus.

La dosis usual es la siguiente:

Este medicamento debe ser tomado dos veces al día. Si el aspecto físico de este medicamento no es el mismo de siempre, o si las instrucciones de dosificación han cambiado, hable con su médico lo más pronto posible para estar seguro de que usted tiene el medicamento apropiado.

La dosis inicial para prevenir el rechazo de su órgano transplantado será determinada por su médico, y calculada en función de su peso corporal. Las dosis iniciales justo después del trasplante estarán generalmente en rangos entre

0.075–0.30 mg por kg de peso corporal por día, dependiendo del órgano trasplantado.

Su dosis dependerá de su estado general y de qué otros medicamentos inmunosupresores usted esté tomando. Serán necesarias pruebas sanguíneas periódicas, solicitadas por su médico, con el fin de determinar la dosis correcta y para ajustar la dosis de vez en cuando. Usualmente, su médico reducirá la dosis de Tacrolimus cuando su estado se haya estabilizado. El médico le dirá exactamente cuantas cápsulas debe tomar y con qué frecuencia.

Método y vía de administración:

- Tacrolimus es para ser tomado oralmente dos veces al día, usualmente en la mañana y por la noche. Generalmente, usted deberá tomar Tacrolimus con el estómago vacío o por lo menos 1 hora antes de una comida o 2 a 3 horas después de haber comido.
- Tome sus cápsulas enteras con un vaso de agua.
- Evite consumir toronja (también llamada pomelo) y jugo de toronja mientras está tomando Tacrolimus
- Tome las cápsulas inmediatamente tras retirarlas del blister correspondiente.
- No ingiera el desecante contenido en el envoltorio de papel aluminio.

Si usted toma una cantidad de Tacrolimus superior a la prescrita:

Si usted toma accidentalmente una cantidad excesiva de Tacrolimus o si otra persona toma accidentalmente este medicamento, consulte inmediatamente a su médico o entre en contacto con el departamento de urgencias del hospital más cercano.

Si olvida tomar Tacrolimus:

No tome una dosis doble de este medicamento para compensar por las dosis individuales que haya olvidado. Si ya se acerca la hora de tomar la dosis siguiente, espere y siga tomando el medicamento de acuerdo con su programa usual.

Si deja de tomar Tacrolimus:

La suspensión de su tratamiento con Tacrolimus puede aumentar el riesgo de rechazo de su órgano transplantado. No pare el tratamiento a menos que sea por recomendación de su médico.

Vía de Administración: Oral

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. 2016009110 emitido mediante Acta No. 15 de 2016, numeral 3.1.2.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Evaluación del estudio de bioequivalencia para el producto de la referencia
- Inserto versión: Abril, 2015 (CDS03)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 15 de 2016, numeral 3.1.2.1., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar el estudio de bioequivalencia para el medicamento Tacrolimus 5 mg cápsulas fabricado por Sandoz Private Limited Plot 8 A/2 y 8-B TTC Navi Mumbai, India frente al producto Prograf de Janssen.

Con respecto a la concentración de 1mg se recomienda negar el estudio por cuanto no se allegaron datos primarios ni la validación de la metodología analítica.

3.8 RECURSO DE REPOSICIÓN

3.8.1. NINLARO®

Expediente : 20101199
 Radicado : 2015144332/2016063109/2016171375
 Fecha : 29/11/2016
 Interesado : Takeda S.A.S.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la comisión revisora recurso de reposición contra la resolución No. 2016043762 del 24 de octubre de 2016 teniendo en cuenta los siguientes hechos:

- Mediante documento con radicado No. 2015144332 del 30 de octubre de 2015, presentamos ante su Despacho, la solicitud de aprobación de la Evaluación Farmacológica y la declaración como Nueva Entidad Química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002, del principio activo Ixazomib ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos (SEMPB) de la Comisión Revisora.
- Posteriormente la Directora de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA, mediante el Auto No. 2016003449 del 13 de abril de 2016, emitió un requerimiento, solicitando lo conceptuado por parte de la SEMPB en el Acta No. 03 de 2016 numeral 3.1.1.12.
- Después mediante escrito del 22 de abril de 2016, presentamos respuesta al Auto No. 2016003449 del 13 de abril de 2016, en donde se adjuntó nuevamente la carta de aprobación del producto NINLARO (principio activo Ixazomib), generada por parte de la autoridad sanitaria FDA el día 20 de Noviembre de 2015, así como el estudio para mejorar supervivencia libre de progresión (PFS), dando respuesta a los requerimientos realizados por el Despacho.
- Ahora bien, la SEMPB de la Comisión Revisora del INVIMA, en concepto emitido en el numeral 3.1.1.12., del Acta No. 20 de 2016, en relación con la respuesta dada al requerimiento oficial antes señalado, recomendó negar el producto de la referencia
- El día 16 de septiembre de 2016 mediante escrito con radicado No. 2016130624 se anexó al radicado inicial No. 2015144332 del 30 de octubre de 2015 el concepto emitido por la European Medicines Agency (EMA) la cual recomienda la autorización para comercialización del producto NINLARO®.
- A través de la Resolución No. 2016043762 del 24 de octubre de 2016, notificada personalmente el día 17 de noviembre de 2016, se negó la solicitud de aprobación de la Evaluación Farmacológica para el producto NINLARO® por parte de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA, omitiendo por lo tanto, adicionalmente, algún pronunciamiento sobre la declaración como Nueva Entidad Química del principio activo Ixazomib

Adicionalmente el interesado solicita se revoque la Resolución No. 2016043762 del 24 de octubre de 2016, mediante la cual se negó la aprobación de Evaluación Farmacológica del principio activo ixazomib y en su lugar solicito emitir resolución aprobando la aprobación de la evaluación farmacológica del medicamento y se declare que la molécula reúne los requisitos para ser considerada como nueva entidad química bajo la luz del Decreto 2085 de 2002.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido mediante Acta No. 20 de 2016, numeral 3.1.1.12., ya que los argumentos no desvirtúan el concepto emitido por la Sala por cuanto los resultados de la supervivencia libre de progresión a corte de julio de 2015 no

muestran una diferencia clínicamente relevante con respecto al grupo control, que si bien este puede estar relacionado con el limitado tamaño de muestra y tiempo de observación, no es contundente. Adicionalmente, la Sala considera que el producto de la referencia esta en fase de investigación clínica y de hecho los estudios que aporta son de Fase II y el único Fase III (C16010) se encuentra en curso. Si bien el producto ha sido aprobado en agencias de referencia ésta ha sido condicionada a la presentación de los resultados finales de esas investigaciones en curso.

3.8.2. ETANERCEPT

Expediente : 20101684/
 Radicado : 2015149648/2016060073/2016138920
 Fecha : 30/09/2016
 Fecha C.R. : 09/02/2017
 Interesado : Willow Pharma S.A.S.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la comisión revisora recurso de reposición contra la resolución No. 2016036884 del 20 de septiembre de 2016, teniendo en cuenta los siguientes hechos:

1. Revocar en su totalidad la resolución No. 2016036884, por la cual “se niega la solicitud de concesión de Evaluación Farmacológica, para el producto ETANERCEPT, a favor de Willow Pharma S.A.S., y se niega el inserto” dado que, a diferencia de lo que manifiesta el despacho se ha dado cabal cumplimiento a los requerimientos manifestados en el auto No. 2016002906. Como consecuencia de lo anterior, solicitamos a la Sra. Directora, Dra. LUZ ELENA FRANCO, proceder a aprobar la solicitud de evaluación farmacológica.
2. Invocando los principios de eficacia de los derechos de los administrados, eficiencia en el desarrollo de la función administrativa y de primacía de las normas sustanciales sobre las disposiciones adjetivas, comedidamente solicitamos al despacho declarar, con base en las aclaraciones formuladas en este memorial, que se ha dado cabal cumplimiento a los requerimientos realizados por esta dirección mediante auto 2016002906, circunstancia que hace merecedora de aprobación, de los estudios de evaluación farmacológica

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

3.8.3. CIRAMZA

Expediente : 20111011
 Radicado : 2016081171/2016167789
 Fecha : 23/11/2016
 Interesado : Eli Lilly

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la comisión revisora recurso de reposición contra la resolución No. 2016042931 del 18 de Octubre de 2016 teniendo en cuenta los siguientes hechos:

- Mediante Radicado No. 2016081171 de fecha de 17 de junio de 2016, Eli Lilly Interamerica INC solicitó la evaluación farmacológica del producto CYRAMZA con principio activo Ramucirumab
- La Sala Especializada de Medicamentos y producto Biológicos del INVIMA a través del numeral 3.1.1.1. del acta No. 20 de 2016 conceptuó lo siguiente: “Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta que no se presentaron elementos adicionales que puedan modificar los emitidos previamente mediante Acta No. 27 de 2014, numeral 3.1.1.9., y Acta No. 25 de 2015, numeral 3.1.1.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia teniendo en cuenta fundamentalmente los eventos serios que pueden afectar la calidad de vida, frente a los beneficios marginales en tiempos de sobrevida libre de progresión y sobrevida global, lo que no permite concluir sobre un balance riesgo beneficio favorable.
- Mediante Resolución No. 2016042931 de fecha de 18 de octubre de 2016, la dirección de Medicamentos y Productos Biológicos aprobó el concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora del INVIMA y negó la evaluación farmacológica del Producto CYRAMZA con principio activo Ramucirumab.

Adicionalmente el interesado solicita se revoque la Resolución No. 2016042931 del 18 de octubre de 2016, mediante la cual se negó la aprobación de Evaluación Farmacológica del principio activo Ramucirumab en la indicación cáncer gástrico; en combinación con Paclitaxel el cual está indicado para el tratamiento de pacientes con Adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad, posterior a la quimioterapia con Fluoropirimidina o Platino, solicitud hecha a través de la radicación No. 2016081171 de fecha 17 de junio de 2016.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta una nueva propuesta de indicación limitada a un grupo específico de pacientes en los que se evidencia una mejoría en la supervivencia sin afectar mayormente la calidad de vida, 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: Ramucirumab 10mg/mL

Forma farmacéutica: Solucion para infusión intravenosa

Indicaciones: Cyramza[®], en combinación con paclitaxel el cual está indicado para el tratamiento de pacientes con con adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico o con adenocarcinoma de la unión gástrico-esofágico avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad, posterior a la quimioterapia con fluoropirimidina o platino con un Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) estado funcional (EF) de 0 o 1.

Contraindicaciones: El uso del producto está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Hemorragia:

Cyramza[®] aumentó el riesgo de hemorragia y hemorragia gastrointestinal, incluidos eventos hemorrágicos graves y a veces fatales. En el Estudio 1, la incidencia de sangrado grave fue del 3,4% para Cyramza[®] y del 2,6% para placebo. En el estudio 2, la incidencia de sangrado grave fue del 4,3% para Cyramza[®] más paclitaxel y del 2,4% para placebo más paclitaxel.

En los Estudios 1 y 2 no se incorporaron pacientes con cáncer gástrico que recibían antiinflamatorios no esteroideos (AINEs); por lo tanto, se desconoce el riesgo de hemorragia gástrica en los pacientes con tumores gástricos tratados con Cyramza[®] que reciben AINEs.

En el Estudio 3, la incidencia de sangrado grave fue del 2,4% para Cyramza[®] más docetaxel y del 2,3% para placebo más docetaxel. Pacientes con cáncer pulmonar de células no-pequeñas que recibían anticoagulación terapéutica o tratamiento crónico con AINEs u otro tratamiento crónico con antiagregantes plaquetarios que no fueran aspirina una vez al día o con evidencia radiográfica de gran vía aérea o invasión de vasos sanguíneos, o cavitación intratumoral fueron excluidos del Estudio 3; por lo tanto se desconoce el riesgo de hemorragia pulmonar en estos grupos de pacientes.

En el Estudio 4, la incidencia de sangrado grave fue del 2,5% para Cyramza[®] más Folfiri y del 1,7% para placebo más Folfiri.

Interrumpir en forma permanente Cyramza® en pacientes que experimenten sangrado grave.

Eventos Tromboembólicos Arteriales:

Se observaron eventos tromboembólicos arteriales (ETAs) serios, a veces fatales, entre ellos infarto de miocardio, paro cardíaco, accidente cerebrovascular, e isquemia cerebral en los estudios clínicos que incluyeron el 1,7% de 236 pacientes que recibieron Cyramza® como monoterapia por cáncer gástrico en el Estudio 1. Se deberá interrumpir en forma permanente la administración de Cyramza® en pacientes que experimenten un ETA grave.

Hipertensión:

Se observó un aumento de la incidencia de hipertensión grave en pacientes que recibían Cyramza® como monoterapia (8%) en comparación con placebo (3%), en pacientes que recibían Cyramza® más paclitaxel (15%) en comparación con placebo más paclitaxel (3%), en pacientes que recibían Cyramza® más docetaxel (6%) en comparación con placebo más docetaxel (2%) y en pacientes que recibían Cyramza® más Folfiri (11%) en comparación con placebo más Folfiri (3%).

Se deberá controlar la hipertensión antes de iniciar el tratamiento con Cyramza®. Se deberá controlar la presión arterial cada dos semanas o con más frecuencia, según se indique durante el tratamiento.

Suspender temporalmente la administración de Cyramza® en caso de hipertensión grave hasta que esté médicamente controlada. Interrumpir en forma permanente Cyramza® en el caso de hipertensión médicamente significativa que no pueda controlarse con tratamiento antihipertensivo o en pacientes con crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva.

Reacciones Relacionadas a la Perfusión:

Antes de la institución de las recomendaciones de pre medicación en los estudios clínicos de Cyramza®, se observaron RRP's en 6 de 37 pacientes (16%), que incluyeron dos eventos graves. La mayoría de las RRP's en los estudios ocurrieron durante o después de la primera o segunda perfusión de Cyramza®. Los síntomas de RRP's incluyeron escalofríos intensos/temblores, dolor/contracturas de espalda, dolor y/u opresión en el pecho, escalofríos, enrojecimiento, disnea, sibilancia, hipoxia, y parestesia. En los casos graves, los síntomas incluyeron broncoespasmo, taquicardia supraventricular, e hipotensión.

Controlar a los pacientes durante la perfusión para determinar signos y síntomas de RRP en un ámbito que cuente con equipo de reanimación. Interrumpir de inmediato y en forma permanente Cyramza® en el caso de RRP de Grado 3 o 4.

Perforaciones Gastrointestinales:

Cyramza® es un tratamiento antiangiogénico que puede aumentar el riesgo de perforación gastrointestinal, un evento potencialmente fatal. Cuatro de 570 pacientes (0,7%) que recibieron Cyramza® como monoterapia en estudios clínicos tuvieron perforación gastrointestinal. En el Estudio 2, la incidencia de perforación gastrointestinal también aumentó en pacientes que recibieron Cyramza® más paclitaxel (1,2%) en comparación con pacientes que recibieron placebo más paclitaxel (0,3%). En el Estudio 3 la incidencia de perforación gastrointestinal fue del 1% para Cyramza® más docetaxel y 0,3% para placebo más docetaxel. En el Estudio 4, la incidencia de perforación gastrointestinal fue del 1,7% para Cyramza® más Folfiri y 0,6% para placebo más Folfiri. Interrumpir en forma permanente la administración de Cyramza® en pacientes que presenten perforación gastrointestinal.

Deterioro de la Cicatrización de Heridas:

El deterioro de la cicatrización de heridas puede producirse con anticuerpos que inhiben la vía de VEGF. No se ha estudiado Cyramza® en pacientes con heridas serias o que no cicatrizan. Cyramza®, un tratamiento antiangiogénico, tiene el potencial de afectar adversamente la cicatrización de heridas. Interrumpir el tratamiento con Cyramza® en pacientes con deterioro de la cicatrización de heridas.

Suspender la administración de Cyramza® antes de la cirugía. Reanudar después de la intervención quirúrgica de acuerdo con el criterio médico para una adecuada cicatrización de la herida. Si el paciente presenta complicaciones de la cicatrización de heridas durante el tratamiento, interrumpir la administración de Cyramza® hasta que la herida cicatrice por completo.

Deterioro Clínico en Pacientes con Cirrosis Child- Pugh B o C:

Se informó deterioro clínico, manifestado por aparición o agravamiento de encefalopatía, ascitis, o síndrome hepatorenal en pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C que recibían Cyramza® como monoterapia. Se debe utilizar Cyramza® en pacientes con cirrosis Child- Pugh B o C sólo si se considera que los beneficios potenciales del tratamiento superan los riesgos de deterioro clínico.

Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible se ha informado Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR) con una tasa <0,1% en los

estudios clínicos de Cyramza®. Se deberá confirmar el diagnóstico de SLPR mediante Resonancia Magnética Nuclear (RMN) e interrumpir la administración de Cyramza® en pacientes que desarrollen síntomas de SLPR. Los síntomas pueden resolverse o mejorar en días, aunque algunos pacientes con SLPR pueden tener secuelas neurológicas permanentes o fallecer.

Proteinuria incluyendo Síndrome Nefrótico:

En el Estudio 4, la proteinuria grave ocurrió con más frecuencia en los pacientes tratados con Cyramza® más Folfiri en comparación con pacientes que recibieron placebo más Folfiri. Se reportó proteinuria grave en el 3% de los pacientes tratados con Cyramza® más Folfiri (incluyendo 3 casos [0,6%] de síndrome nefrótico), en comparación con el 0,2% de los pacientes tratados con placebo más Folfiri.

Monitorear la proteinuria con tira reactiva de orina y/o la relación de proteína creatinina urinaria para el desarrollo de un empeoramiento de la proteinuria durante el tratamiento con Cyramza®.

Suspender Cyramza® para niveles de proteína urinaria de 2 o más gramos en 24 horas. Reiniciar Cyramza® a una dosis reducida una vez que el nivel de proteína urinaria retorne a menos de 2 gramos en 24 horas. Interrumpir en forma permanente Cyramza® para niveles de proteína urinaria mayores de 3 gramos en 24 horas o con el establecimiento de síndrome nefrótico.

Disfunción Tiroidea:

Monitorear la función tiroidea durante el tratamiento con Cyramza®. En el Estudio 4, la incidencia de hipotiroidismo reportado como un evento adverso fue de 2,6% en los pacientes tratados con Cyramza® más Folfiri y de 0,9% en los pacientes tratados con placebo más Folfiri.

Toxicidad Embriofetal:

Sobre la base de su mecanismo de acción, Cyramza® puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Los modelos en animales relacionan la angiogénesis, el VEGF y el Receptor 2 del VEGF (VEGFR2) con aspectos esenciales de la reproducción femenina, el desarrollo embriofetal y el desarrollo posnatal. Aconsejar a las mujeres embarazadas acerca del potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo a utilizar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Cyramza® y durante al menos 3 meses después de la última dosis de Cyramza®.

Uso en poblaciones específicas:

Embarazo:

Resumen de riesgos:

Sobre la base de su mecanismo de acción, Cyramza® puede causar daño fetal. Los modelos en animales relacionan la angiogénesis, el VEGF y el Receptor 2 del VEGF (VEGFR2) con aspectos esenciales de la reproducción femenina, el desarrollo embrionario, y el desarrollo posnatal. No hay datos disponibles acerca del uso de Cyramza® en mujeres embarazadas para informar los riesgos asociados al medicamento. No se han realizado estudios en animales para evaluar el efecto de ramucirumab sobre la reproducción y el desarrollo fetal. Los antecedentes de riesgo de las principales anomalías congénitas y aborto involuntario para la población indicada son desconocidos. En la población general de los Estados Unidos el antecedente de riesgo estimado de las principales anomalías congénitas y aborto involuntario en los embarazos clínicamente reconocidos es del 2-4% y 15-20% respectivamente. Informar a las mujeres embarazadas acerca del potencial riesgo para el feto.

Datos:

Datos en animales:

No se han realizado estudios en animales para evaluar específicamente el efecto del ramucirumab sobre la reproducción y el desarrollo fetal. En ratones, la pérdida del gen del VEGFR2 causó muerte embrionaria y estos fetos carecían de vasos sanguíneos e islotes sanguíneos organizados en el saco vitelino. En otros modelos, la señalización del VEGFR2 estuvo asociada con desarrollo y mantenimiento de la función vascular endometrial y placentaria, implantación exitosa de blastocitos, diferenciación vascular materna y feto-placentaria, y desarrollo durante los primeros meses del embarazo en roedores y primates no humanos. La interrupción de la señalización del VEGF también ha estado asociada con anomalías del desarrollo que incluyen desarrollo insuficiente de la región craneana, de las patas delanteras, del prosencéfalo, del corazón, y de los vasos sanguíneos.

Lactancia:

Resumen de riesgos:

No hay información sobre la presencia de ramucirumab en la leche materna, los efectos en el lactante amamantado con leche materna o los efectos en la producción de leche. La IgG humana está presente en la leche materna, pero los datos publicados indican que los anticuerpos de la leche materna no ingresan a la circulación del neonato ni del lactante en cantidades sustanciales. Debido al riesgo potencial de reacciones adversas serias del ramucirumab en los lactantes, aconsejar a las mujeres que no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con Cyramza®.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo:

Anticoncepción:

Mujeres:

Sobre la base de su mecanismo de acción, Cyramza® puede causar daño fetal. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo a utilizar anticonceptivos eficaces mientras reciben Cyramza® y durante al menos 3 meses después de la última dosis de Cyramza®.

Infertilidad:

Mujeres:

Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que sobre la base de los datos animales Cyramza® puede deteriorar la fertilidad.

Uso en niños:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Cyramza® en niños menores de 18 años. En estudios en animales, se identificaron efectos sobre las placas de crecimiento epifisario. En monos cynomolgus, la anatomía patológica reveló efectos adversos sobre la placa de crecimiento epifisario (engrosamiento y osteocondropatía) con todas las dosis evaluadas (5-50 mg/kg). La exposición a la dosis mínima semanal de ramucirumab evaluada en monos cynomolgus fue 0,2 veces la exposición en humanos a la dosis recomendada de ramucirumab como monoterapia.

Uso en ancianos:

De los 563 pacientes tratados con Cyramza® en dos estudios clínicos aleatorios de cáncer gástrico, el 36% tenía 65 años y más, mientras que el 7% tenía 75 años

y más. No se observaron diferencias globales en la seguridad o la eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes.

De los 1253 pacientes en el Estudio 3, 455 (36%) tenían 65 años y más y 84 (7%) tenían 75 años y más. De los 627 pacientes que recibieron Cyramza® más docetaxel en el Estudio 3, 237 (38%) tenían 65 años y más, mientras que 45 (7%) tenían 75 años y más. En un análisis exploratorio de los subgrupos del Estudio 3, el hazard ratio de supervivencia global en los pacientes con menos de 65 años de edad, fue 0,74 (IC del 95%: 0,62; 0,87) y en los pacientes con 65 años o más fue 1,10 (IC del 95%: 0,89; 1,36).

De los 529 pacientes que recibieron Cyramza® más FOLFIRI en el Estudio 4, 209 (40%) tenían 65 años y más, mientras que 51 (10%) tenían 75 años y más. En general, no se observaron diferencias en la seguridad o eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes.

Insuficiencia renal:

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal sobre la base del análisis farmacocinético poblacional.

Insuficiencia hepática:

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total dentro del límite superior de lo normal [LSN] y aspartato aminotransferasa [AST] > LSN o bilirrubina total >1,0-1,5 veces el LSN y cualquiera AST) o moderada (bilirrubina total >1,5-3,0 veces LSN y cualquiera AST) sobre la base del análisis farmacocinético poblacional. Se informó deterioro clínico en pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C que recibieron Cyramza® como monoterapia.

Reacciones adversas:

- Hemorragia
- Eventos tromboembólicos arteriales
- Hipertensión
- Reacciones relacionadas a la perfusión.
- Perforación gastrointestinal.
- Deterioro de la cicatrización de heridas.

Interacciones:

No se observaron interacciones farmacocinéticas entre ramucirumab y paclitaxel

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de Cyramza[®] combinado con paclitaxel semanalmente es de 8 mg/kg cada 2 semanas administrada como perfusión intravenosa durante 60 minutos. Continuar con la administración de Cyramza[®] hasta observar progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Cuando se administra combinado, administrar Cyramza[®] antes de la administración de paclitaxel.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

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

3.11. CONSULTAS ACLARACIONES, VARIOS

3.11.1 PEN VEE K 500 MG TABLETAS CON PELICULA.

Expediente : 2016019341
 Radicado : 19909018
 Fecha : 17/02/2016
 Fecha CRC : 02/12/2016
 Interesado : Novartis De Colombia S.A,

Composición: Fenoximetilpenicilina potasica 554 mg equivalente a fenoximetilpenicilina 500 mg Tableta cubierta.

Forma Farmacéutica: Tableta cubierta con película.

Indicaciones: Infecciones producidas por gérmenes sensibles a la penicilina.

Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a las penicilinas y / o cefalosporinas. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia renal.

El grupo técnico de medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Comisión Revisora conceptuar sobre la siguiente información Farmacológica relacionada para el producto en mención, teniendo en cuenta que revisada la base de datos no se encuentra concepto, con el fin de continuar con el trámite de renovación del Registro Sanitario.

- Indicaciones: Infecciones producidas por gérmenes sensibles a la penicilina.
- Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las penicilinas y / o cefalosporinas. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia renal.
- Posibles efectos secundarios: Si bien las reacciones han sido reportadas con mucho menos frecuencia tras la terapia oral que tras la terapia parenteral, hay que recordar que todas las formas de hipersensibilidad, incluyendo la anafilaxis fatal, han sido observadas con la penicilina oral.

Las reacciones más comunes a la penicilina oral son la náusea, vomito, ansiedad epigástrica, diarrea y lengua negra vellosa.. Las reacciones de hipersensibilidad observadas de la piel son las erupciones cutáneas (que varían desde la dermatitis maculopapular a la exfoliativa); urticaria (rash); angioedema; colitis asociada a los antibióticos; reacciones similares a la enfermedad sérica incluyendo la nefritis intersticial, neutropenia, escalofríos, fiebre, edema, artralgia (dolores en las articulaciones) y postración; perturbaciones de la coagulación. Se han reportado casos de toxicidad del sistema nerviosos central incluyendo las convulsiones (especialmente con dosis altas o en el deterioro renal severo); parestesia con el uso prolongado; edema de la laringe; y anafilaxis. La fiebre y la esinofilia pueden frecuentemente ser las únicas reacciones observadas. Anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia, neuropatía y nefropatía son reacciones infrecuentes y usualmente están asociadas con las altas dosis de penicilina parenteral. Hepatitis e ictericia colestática reportadas con frecuencia muy rara.

- Vía de administración: Oral
- Condición de venta: Sin formula médica
- Norma farmacológica: 4.1.1.1.N10

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

Indicaciones: Infecciones producidas por gérmenes sensibles a la penicilina.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las penicilinas y / o cefalosporinas. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia renal.

Posibles efectos secundarios: Si bien las reacciones han sido reportadas con mucho menos frecuencia tras la terapia oral que tras la terapia parenteral, hay que recordar que todas las formas de hipersensibilidad, incluyendo la anafilaxis fatal, han sido observadas con la penicilina oral.

Las reacciones más comunes a la penicilina oral son la náusea, vomito, ansiedad epigástrica, diarrea y lengua negra vellosa. Las reacciones de hipersensibilidad observadas de la piel son las erupciones cutáneas (que varían desde la dermatitis maculopapular a la exfoliativa); urticaria (rash); angioedema; colitis asociada a los antibióticos; reacciones similares a la enfermedad sérica incluyendo la nefritis intersticial, neutropenia, escalofríos, fiebre, edema, artralgia (dolores en las articulaciones) y postración; perturbaciones de la coagulación. Se han reportado casos de toxicidad del sistema nervioso central incluyendo las convulsiones (especialmente con dosis altas o en el deterioro renal severo); parestesia con el uso prolongado; edema de la laringe; y anafilaxis. La fiebre y la esinofilia pueden frecuentemente ser las únicas reacciones observadas. Anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia, neuropatía y nefropatía son reacciones infrecuentes y usualmente están asociadas con las altas dosis de penicilina parenteral. Hepatitis e ictericia colestática reportadas con frecuencia muy rara.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Sin fórmula médica

Norma farmacológica: 4.1.1.1.N10

3.11.2 POSTDAY 0,75 mg TABLETA.

Expediente : 19951553
 Radicado : 2016081912
 Fecha : 16/12/2016
 Fecha CRC : 23/12/2016
 Interesado : EL GRUPO TECNICO DE RS

Composición: Cada tableta contiene 0,75mg de Levonorgestrel

Forma Farmacéutica: Tableta.

Indicaciones: Anticonceptivo de emergencia que puede evitar el embarazo siempre que sea utilizado dentro de las 72 horas después del coito sin protección.

Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad al medicamento, descontando la existencia de embarazo, su utilización no tiene otras contraindicaciones médicas absolutas. Hemorragias genitales sin diagnosticar, enfermedades hepáticas y biliares, ictericia gestacional en los antecedentes, en caso de cáncer de mamas, de ovarios o de útero, su utilización debe decidirse teniendo en cuenta las ventajas y los riesgos (embarazo no deseado, aborto).

Advertencias Proceder con especial cuidado en personas con antecedentes de asma, insuficiencia cardiaca, hipertensión, jaqueca, epilepsia, trastornos de la función renal, diabetes mellitus, hiperlipidemia, depresión, así como en casos de tromboembólica y de hemorragia cerebral. Este medicamento solo es recomendable en las situaciones de emergencia enumeradas anteriormente, y no debe utilizarse como anticonceptivo sistemático. Uso especializado.

El grupo técnico de medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Comisión Revisora conceptuar sobre la dosis ya que no esta aprobada en Acta.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la concentración de este producto está aprobada de manera exclusiva para la anticoncepción de emergencia, la cual debe darse en una única dosis de 1.5 mg (es decir dos comprimidos de 0.75 mg) dentro de las primeras 72 horas después de una relación sexual sin protección. O dos tomas de 0,75 mg cada 12 horas dentro de las primeras 72 horas después de una relación sexual sin protección.

3.11.3 DARUNAVIR 600 mg TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20093575
 Radicado : 2015067530
 Fecha : 29/05/2015
 Fecha CRC : 30/12/2016
 Interesado : Akar Colombia S.A.S.

Composición: Darunavir amorfo

Forma Farmacéutica: Tableta Recubierta.

Indicaciones: Tratamiento de la infección por el virus de la

Inmunodeficiencia humana (VIH) en pacientes adultos con experiencia en Tratamiento antirretroviral. Darunavir combinado con 100 mg de ritonavir (darunavir/rtv) y con otros agentes antiretrovirales, está indicado en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunosuficiencia humana (VIH).

Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a darunavir o a cualquiera de sus excipientes. Precauciones: niños menores de 3 años. Advertencias: no se ha establecido la seguridad y eficacia de darunavir / rtv en los niños, entre 3 y menores de 6 años de edad, con experiencia en tratamiento antirretroviral y pacientes pediátricos no tratados previamente en tratamiento antirretroviral. Deberán tomarse precauciones durante la administración de darunavir a pacientes de edad avanzada.

El grupo técnico de medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Comisión Revisora conceptuar acerca de la información farmacológica Teniendo en cuenta que en normas farmacológicas numeral 4.1.3.0.N10 y acta 2.1.10.1 se incluyó darunavir etanolato equivalente a darunavir tabletas, un producto en forma farmacéutica tabletas recubiertas de 400 y 600 mg de que se fabrica con darunavir amorfo como entidad química,

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa que el producto de la referencia se encuentra en la Norma Farmacológica 4.1.3.0.N10.

3.11.4 LUTAPOL

Expediente : 20097303
 Radicado : 16128108
 Fecha : 29/11/2016
 Fecha CRC : 01/02/2017
 Interesado : Instituto Nacional de Cancerología-ESE

Composición: Lutecio (177Lu) cloruro 0,925- 97 GBq por vial.

Forma Farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Para ser utilizado sólo para el marcaje de moléculas transportadoras, que han sido desarrollados y autorizados específicamente para radiomarcaje con este radionúclido.

Contraindicaciones y advertencias: El contenido del vial del producto no debe ser administrado directamente al paciente, pero debe ser utilizado para el marcaje de moléculas transportadoras, como los anticuerpos monoclonales, péptidos u otros substratos.

Para cada paciente, la exposición a la radiación debe estar justificada por el beneficio probable del procedimiento farmacéutico con el uso de este producto. La cantidad requerida para el radiomarcaje y la cantidad del medicamento marcado con Lutecio (^{177}Lu) que se administre al paciente, debe ser tan bajo como sea razonablemente posible para obtener el efecto terapéutico requerido.

Para obtener información relativa a las advertencias y precauciones especiales para el uso del medicamento marcado con Lutecio (^{177}Lu) referirse al resumen de las características del producto / prospecto del medicamento a marcar.

Población Pediátrica:

Debe tenerse especial cuidado al administrar medicamentos radiactivos a los niños y adolescentes (de 2 a 16 años).

Reacciones adversas:

Las reacciones posibles adversas después de la administración intravenosa de un producto medicinal marcado con Lutecio (^{177}Lu), serán dependientes del producto medicinal específico que se esté usando. Tal información será suministrada en Resumen de Características del Producto o Prospecto del producto medicinal a ser marcado. Para cada paciente, exposición a la ionización de la radiación debe ser justificable sobre la base del beneficio clínico. La actividad administrada debe ser la mínima posible para obtener el efecto terapéutico requerido.

La exposición a la radiación ionizante está vinculada a la inducción de cáncer y un potencial para el desarrollo de defectos hereditarios.

El Grupo Técnico de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre siguientes aspectos para el precursor radiofármaco Lutapol® con registro sanitario Invima 2016M-0017421:

1. Las indicaciones.
2. Las dosis terapéuticas.
3. Que se especifique cual o cuales van a ser las "moléculas transportadoras" o marcadas para la cual se está autorizando este producto.
4. La cantidad y características de cada una de estas moléculas.
5. El procedimiento de marcación
6. Las condiciones de marcate y almacenamiento, puesto que estas moléculas "principio activo" son las que modifican el efecto farmacéutico",
7. La vía de administración.
8. La dosis y los efectos secundarios toxicológicos.
9. La composición actualmente aprobada así: Vial contiene 0,925-97 GBq

Teniendo en cuenta la solicitud arriba mencionada y dado que dicha solicitud corresponde a temas de seguridad y eficacia, el grupo de registros sanitarios de la dirección de medicamentos y productos biológicos le solicita amablemente a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos aclarar o si es el caso evaluar y conceptuar nuevamente sobre los temas solicitados por el Instituto Nacional de Cancerología-ESE.

Se hace necesario recomendarle a la SEMPB que revise el anexo adjuntado en la presente solicitud, el cual corresponde a la correspondencia con radicado No. 16128108 del 29/11/2016; sin embargo a continuación se redacta un resumen de lo que expresa el interesado en dicha correspondencia:

Los interesados manifiestan que la presentación aprobada en el registro no corresponde a dosis terapéutica para ninguna patología conocida y que las indicaciones aprobadas son inespecífica. Por otra parte manifiestan que NO contemplan las características radioquímica específicas que un isótopo debe tener para enfermedades oncológicas.

Que los interesados declaran que el INC utiliza el Lutecio-177 cloruro como precursor para la elaboración del radiofármaco ¹⁷⁷Lu-Dotatoc, empleado en el tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos desde el año 2008, lo cual coincide con el documento de la EMA arriba mencionado.

Es importante aclarar que los interesados expresan y solicitan que el registro No. INVIMA 2016M-0017421 dado por el invima para el producto lutapol ® debe ser revisado nuevamente y que se especifique cual o cuales van a ser las "moléculas transportadoras" o marcadas para la cual se está autorizando este producto, cantidad y características de cada una de estas moléculas, procedimiento de marcación y condiciones de marcaje y almacenamiento, puesto que estas moléculas "principio activo" son las que modifican el efecto farmacéutico, también lo relacionado con la vía de administración, la dosis y los efectos secundarios toxicológicos y el programa de farmacovigilancia.

Dicen además que al darse el registro sanitario al producto LUTAPOL ®, se convierte este producto NO farmacéutico en el UNICO con registro sanitario en Colombia, impidiendo el ingreso de este mismo isótopo con otras características específicas (de acuerdo a la molécula a marcar y propias de los reactores Nucleares donde se producen), que le permiten la marcación óptima de uno u otro ligando, modificando entonces la calidad de la imagen obtenida y por ende la calidad del tratamiento recibido por el paciente.

Por otra parte manifiestan que la composición aprobada de cada vial contiene 0,925-97 GBq es muy alta y nunca en el país se ha utilizado una dosis de 97 GBq lo cual causaría la muerte del paciente por sobredosis.

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

3.11.5. FLOBACT - D

Expediente : 19955026
 Radicado : 2015140602
 Fecha : 23/10/2015
 Fecha CR : 03/10/2016
 Interesado : El Grupo Técnico de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos

Composición: Cada ml. de suspensión oftálmica contiene: dexametasona acetato (equivalente a 1,0 mg de dexametasona base), ciprofloxacina clorhidrato (equivalente a 3,0 mg de ciprofloxacina base).

Forma Farmacéutica: Suspensión Oftálmica.

Indicaciones: Infecciones bacterianas del segmento anterior del ojo causadas por gérmenes sensibles a la ciprofloxacina, con componente inflamatorio

Contraindicaciones y Advertencias: Hipersensibilidad al medicamento, lesiones tuberculosas o virales de la córnea y la conjuntiva y aquellas ocasionadas por hongos, glaucoma y cataratas.

El Grupo de Registros sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, solicita a los Comisionados emitir concepto sobre actualización de Indicaciones, Contraindicaciones, precauciones y Advertencias incluyendo su condición de venta, para el producto de la referencia, teniendo presente que el producto corresponde a un Registro sanitario en Renovación y en la búsqueda realizada en entidades de referencia, la combinación de activos en forma farmacéutica suspensión no fue encontrada. Si bien el producto se encuentra incluido en Normas farmacológicas, esto fue desde el año 1994 y desde entonces no se observan actualizaciones de la información farmacológica. El peticionario anexa información para soportar la aprobación del producto.

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

3.11.6. RITUXIMAB

Radicado : 16138289
 Fecha : 23/12/2016

Interesado : Lloreda & Camacho & Co.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora información para que se tenga en cuenta en la revisión de dossier del producto Rituximab – Pharmadn S.A.- Tecnoquimicas con Expediente No. 20103488 Radicado No. 2015167018:

1. Los estudios fase III deben tener EndPoints como supervivencia libre progresión o supervivencia global. La tasa de respuesta al producto se constituye en un desenlace surrogado y es un Endpoint idealmente usados en estudios fase dos.
2. Dado que las patologías en dónde se usan los anti-CD20 (Mabtera) son heterogéneas, no es tan sencillo encontrar una población sensible. Esto es sustentado por Catherine Rioufol y Gilles Salles en el 2015
3. Al analizar tanto la población como los Endpoints sensibles esperados para los antiCD20 y los linfomas no-Hogdkin, la población sensible ideal para hacer un estudio de comparabilidad es el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL)
4. Adicionalmente, es ideal contemplar un endpoint primario que hubiese sido usado en los estudios del innovador, como en este caso lo fue la supervivencia libre de progresión / supervivencia libre del evento en los estudios fase III para rituximab innovador. Lo anterior teniendo en cuenta que este Endpoint ha sido el usado para conseguir las aprobaciones. Al usar la tasa de respuesta y no supervivencia libre de progresión / supervivencia libre de evento, puede uno encontrarse una correlación apropiada con la supervivencia global. Para lo anterior, es importante tener en cuenta que el Endpoint esperado para esta población es supervivencia libre de progresión, dado que las tasas de respuesta no están contempladas como Endpoint primario en los estudios del producto innovador. Adicionalmente, la tasa de respuesta no es un Endpoint surrogativo de la supervivencia global. Lo anterior teniendo en cuenta que en el artículo Rioufol et al. Y lee et al., se menciona que una mejoría del 10% en la supervivencia libre de progresión a 3 años en linfoma no Hodgkin agresivo tiene correlación con la mejoría de 7% en la pupervivencia global.
5. Por otro lado, es importante considerar el tamaño de la muestra. Este es necesario para tener un poder estadístico y controlar el error Alfa. Los estudios fase III idealmente deben tener alrededor de 1000 pacientes, dependiendo de la incidencia de la enfermedad.
6. el estudio “A radomized, doublé-blind, phase III study comparing biosimilar rituximab (RTXM83) plus CHOP chemotherapy versus a reference rituximab plus CHOP (R-CHOP) in patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) given as

first line”, a pesar de ser un estudio fase III, tiene contemplado Endpoint de un estudio fase II.

7. Por otro lado, los Endpoints sensibles esperados para los antiCD20 y los linfomas no-hodgkin son supervivencia libre de progresión / supervivencia libre eventos dado que fueron los usados por el productor innovador. Estudios con Endpoints como la tasa de respuesta, no pueden ser comparables dado que no son subrogativos de la supervivencia global y no pueden ser comparables con los resultados de los estudios de la molécula innovadora.
8. Adicionalmente, debe tenerse en cuenta si la muestra de 256 pacientes del estudio, es suficiente para hallar diferencias que impactan significativamente a la supervivencia global. La población estimada en un estudio contable respuesta como Endpoint puede requerir alrededor de 4000 pacientes, aproximadamente. Lo anterior teniendo en cuenta que en el artículo de Rioufol et al. Y Lee et al., se menciona que una mejoría del 10% en la supervivencia libre de progresión a 3 años de linfoma no Hogdkin agresivo tiene correlación con la mejoría de 7% en la supervivencia global.

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

3.11.7. SUEROS ORALES

Radicado : 17011469
 Fecha : 02/02/2017
 Interesado : Grupo de Publicidad de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

El Grupo de Publicidad de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto acerca del siguiente punto:

El comité publicidad ha sido constante en exigir que los distintos materiales sometidos a evaluación de productos de la categoría de medicamentos giren en torno a un contexto patológico, no obstante se ha modificado las indicaciones de algunos sueros orales: como por ejemplo, para Electrolit: “Está indicado para prevención temprana de la deshidratación por pérdida de líquidos y electrolitos” y para el caso de Pedialyte: Pedialyte® 30 MEQ con zinc está indicado para prevención temprana de la deshidratación leve por pérdida de líquidos y electrolitos. Pedialyte® 30 MEQ contiene

zinc para ayudar a reponer tempranamente el zinc eliminado durante la pérdida de electrolitos y agua”. Razón por la cual los laboratorios insisten en publicitarios en contextos más cotidianos como para el guayabo, para la hidratación en un día de sol, deporte, gimnasio, día de playa, o un asado, etc., es decir, se sugiere su consumo para realizar estas actividades.

Teniendo en cuenta lo anterior, sirvase indicar si el consumo de medicamento en las situaciones antes descritas se ajusta la indicación aprobada mediante Registro Sanitario, máxime si se tiene en cuenta que dada la categoría a la cuál corresponden, en estos medicamentos tienen contraindicaciones y advertencias.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que los usos propuestos no se ajustan a las indicaciones aprobadas para el producto de la referencia.

3.11.8. LUPATOL

Radicado : 17008395
 Fecha : 26/01/2017
 Interesado : Pronuclear S.A.S

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al radicado No. 16136738, en el que se solicito allegar al INVIMA los soportes que evidencian la capacidad de la empresa para atender las necesidades del país del medicamento Lutecio 177Lu en el sentido de indicar que cuentan con la capacidad e abastecer todo el mercado nacional, teniendo en cuenta las siguientes consideraciones:

El medicamento Lutaplo es indicado para ser utilizado sólo para el marcaje de moléculas transportadoras, que han sido desarrolladas y autorizados específicamente para el radiomarcaje con este radionucleido, es decir que se utiliza para el tratamiento de tumores neuroendocrinos. Los tumores neuroendocrinos son masas que se originan en las células neuroendocrinas que están distribuidas en todo nuestro cuerpo. Son tumores poco frecuentes en comparación a otras enfermedades similares; y son de crecimiento muy lento comparado a los tumores malignos conocidos, como el cáncer de mama, el adenocarcinoma de pulmón, adenocarcinoma de estómago entre otros.

En Colombia hay diferentes tecnologías disponibles en el mercado para el tratamiento de esta enfermedad. Sin embargo, la terapia con Lutecio 177Lu es utilizada por un número estimado 50 pacientes, los cuales pueden utilizar entre 2 y 3 dosis mensuales

segunda prescripción médica, pacientes a nivel nacional que están en capacidad de cubrir a partir del mes de febrero de 2017.

Cabe resaltar que actualmente es un solo importador bajo la figura evita no es posible que se encuentra cubriendo esta demanda nacional y que está comercializando el producto a un alto costo a este número de pacientes. La comercialización del medicamento bajo el registro sanitario se realizaría a un menor costo lo que va a dar la posibilidad de generar acceso a esta tecnología a nuevos pacientes y un menor costo sistema salud.

De otra parte, dado a que el registro sanitario fue expedido a finales del año anterior, a la fecha están realizando los trámites de pedido e importación y estudio de mercado para el abastecimiento de la demanda nacional del producto, la cual están en capacidad tanto del fabricante “National Centre For Nuclear Research” Pronuclear S.A.S., importadores a este número de pacientes e inclusive posesionar esta tecnología segura eficaz para pacientes en Colombia

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. 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 aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.12.2. 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 aplaza la emisión de este concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.12.3. 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 aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.12.4. RADICADO 16112553

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

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

Precauciones y Advertencias:

1. Consulte a su médico antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, hipertensión arterial, una enfermedad arterial, una enfermedad del corazón, falla cardiaca, enfermedad renal, desordenes de la coagulación, insuficiencia hepática, cirrosis o enfermedades del tracto gastrointestinal. Si Ud. ha sufrido una apoplejía o si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE)

2. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA), anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios, corticoides o antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Consulte con su médico si está consumiendo ácido acetilsalicílico para la prevención de un infarto de miocárdico (cardioprotector) o un accidente cerebrovascular (ACV) debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetil salicílico.
3. Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción alérgica que incluya: enrojecimiento de la piel, rash, ampollas, si presenta vomito con sangre, sangre en las heces o heces negras.
4. Empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por cortos periodos de tiempo.
5. Si usted tiene 60 años de edad o más consulte a su médico antes de utilizar.
6. A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 10 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días. Manténgase fuera del alcance de los niños.
7. Evite tomar este producto con el consumo excesivo de alcohol (3 o más bebidas al día)
8. Pregunte a su médico antes de usar si usted está embarazada o lactando.

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

Para dar cumplimiento al artículo 15 de la Resolución 2014033531 de 2014 se deja constancia en la presente acta que los asuntos relacionados en los numerales del 3.2. 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 13:00 del día 24 de Febrero de 2017, se da por terminada la sesión extraordinaria – presencial.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL G.
Miembro SEMPB Comisión Revisora

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

LUCÍA DEL ROSARIO ARTEAGA DE GARCÍA
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria Ejecutiva SEMPB Comisión Revisora

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