



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 35

SESIÓN EXTRA ORDINARIA – PRESENCIAL

15 DE JULIO DE 2013

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO
 - 3.1.2. PRODUCTO NUEVO
 - 3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO

DESARROLLO ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM

Siendo las 8:00 horas se da inicio a la sesión extra ordinaria - presencial de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, en la Sala de Juntas del INVIMA, previa verificación del quórum:

Dr. Jorge Olarte Caro
Dr. Jesualdo Fuentes González
Dra. Olga Clemencia Buriticá Arboleda
Dr. Manuel José Martínez Orozco

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
Dra. Lucía del Rosario Arteaga de García
Claudia Yaneth Niño Cordero
Coordinadora del Grupo de Apoyo de las
Salas Especializadas de la Comisión Revisora

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Se aprueban y firman las Actas:

No. 29 de 11 de junio de 2013
No. 30 de 12 de junio de 2013
No. 31 de 13 de junio de 2013
No. 32 de 14 de junio de 2013
No. 33 de 24 de junio de 2013
No. 34 de 25 de junio de 2013

3. TEMAS A TRATAR

3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO

3.1.1.1. STRIBILD® TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20061503
Radicado : 2013044753
Fecha : 2013/04/26
Interesado : Stendhal Colombia S.A.S.
Fabricante : Patheon Inc.

Composición: Cada tableta recubierta contiene elvitegravir 150 mg + cobicistat 150 mg + tenofovir disoproxil fumarato 300 mg + emtricitabina 200 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas.

Indicaciones: Stribild® está indicado como un régimen completo para el tratamiento de la infección de VIH-1 en adultos que nunca se trataron con antiretroviral.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Contraindicaciones: Está contraindicada la coadministración de Stribild® con fármacos que son altamente dependientes de CYP3A para aclaramiento y para los que las concentraciones elevadas de plasma están asociadas con eventos serios y/o potencialmente mortales; y con otros fármacos que pueden llevar a la eficiencia reducida de Stribild® y posible resistencia.

Precauciones:

- Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis
- Pacientes coinfectados por el VIH 1 y el VHB
- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal
- Uso de otros productos antiretrovirales
- Disminución de la densidad mineral ósea
- Redistribución de las grasas
- Síndrome de reconstitución inmunológica
- Coadministración con otros productos.

Advertencias: No Informa.

Dosificación y Grupo Etario: Dosificación: 1 tableta al día. Grupo etario: Adultos.

Vía de Administración: Oral.

Interacciones: Stribild® es un régimen completo para el tratamiento de la infección de VIH-1; por ello, Stribild® no se debe administrar con otros fármacos antiretrovirales para el tratamiento de la infección de VIH-1. No se proporciona la información completa con respecto a las interacciones fármaco-fármaco con otros medicamentos antiretrovirales. Stribild® no se debe usar junto con inhibidores de proteasa o inhibidores e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa debido a las interacciones potenciales fármaco-fármaco incluyendo la farmacocinética alterada y/o subóptima de cobicistat, elvitegravir, y/o productos antiretrovirales coadministrados. Stribild no debe ser administrado concurrentemente con productos que contengan ritonavir o regímenes que contengan ritonavir debido a los efectos similares de cobicistat y ritonavir sobre CYP3A.

Efectos Adversos: Trastornos oculares: ictericia ocular.

Trastornos gastrointestinales: diarrea, flatulencia, náuseas. Trastornos generales y condiciones del sitio de administración fatiga. Trastornos hepato biliares: ictericia. Trastornos del sistema nervioso: somnolencia, dolor de

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

cabeza, mareos. Trastornos psiquiátricos: insomnio, sueños anormales. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupciones cutáneas.

Condición de Venta: Venta bajo fórmula médica.

Código ATC: 05AR09.

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

- Evaluación Farmacológica.
- Inclusión en Normas Farmacológicas.
- Concepto sobre nuevas entidades químicas y protección de datos según Decreto 2085 de 2002 para las moléculas Elvitegravir y Cobicistat
- Inserto versión USAUG12COMAR13.
- Información para prescribir versión USAUG12COMAR13.

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

Composición: Cada tableta recubierta contiene elvitegravir 150 mg + cobicistat 150 mg + tenofovir disoproxil fumarato 300 mg + emtricitabina 200 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas.

Indicaciones: Stribild® está indicado como alternativo para el tratamiento de la infección de VIH-1 en adultos que nunca se trataron con antiretroviral.

Contraindicaciones: Está contraindicada la coadministración de Stribild® con fármacos que son altamente dependientes de CYP3A para aclaramiento y para los que las concentraciones elevadas de plasma están asociadas con eventos serios y/o potencialmente mortales; y con otros fármacos que pueden llevar a la eficiencia reducida de Stribild® y posible resistencia.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

La Sala considera que debe incluirse “Hipersensibilidad” en Contraindicaciones

Precauciones:

- Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis
- Pacientes coinfectados por el VIH 1 y el VHB
- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal
- Uso de otros productos antiretrovirales
- Disminución de la densidad mineral ósea
- Redistribución de las grasas
- Síndrome de reconstitución inmunológica
- Coadministración con otros productos.

Advertencias: No informa.

Dosificación y Grupo Etario: Dosificación: 1 tableta al día. Grupo etario: Adultos.

Vía de Administración: Oral.

Interacciones: Stribild® es un régimen completo para el tratamiento de la infección de VIH-1; por ello, Stribild® no se debe administrar con otros fármacos antiretrovirales para el tratamiento de la infección de VIH-1. No se proporciona la información completa con respecto a las interacciones fármaco-fármaco con otros medicamentos antiretrovirales. Stribild® no se debe usar junto con inhibidores de proteasa o inhibidores e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa debido a las interacciones potenciales fármaco-fármaco incluyendo la farmacocinética alterada y/o subóptima de cobicistat, elvitegravir, y/o productos antiretrovirales coadministrados. Stribild no debe ser administrado concurrentemente con productos que contengan ritonavir o regímenes que contengan ritonavir debido a los efectos similares de cobicistat y ritonavir sobre CYP3A.

Efectos Adversos: Trastornos oculares: ictericia ocular.

Trastornos gastrointestinales: diarrea, flatulencia, náuseas. Trastornos generales y condiciones del sitio de administración fatiga. Trastornos hepato biliares: ictericia. Trastornos del sistema nervioso: somnolencia, dolor de cabeza, mareos. Trastornos psiquiátricos: insomnio, sueños

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

anormales. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupciones cutáneas.

Condición de Venta: Venta bajo fórmula médica.

Código ATC: 05AR09.

Norma Farmacológica: 4.1.3.0.N20

Asimismo, la Sala recomienda declarar los principios activos Elvitegravir y Cobicistat como nuevas entidades químicas.

En cuanto al inserto y la información para prescribir, el interesado debe ajustarlos a las indicaciones y contraindicaciones enunciadas en este concepto y reenviar el documento para su evaluación.

3.1.1.2. PIRFENIDONA TABLETA DE LIBERACIÓN PROLONGADA PIRFENIDONA GEL TÓPICO

Expediente : 20054570
Radicado : 2012123286 / 2013045815
Fecha : 2013/04/30
Interesado : Biotecnik S.A.S

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene 600 mg de pirfenidona.
Cada 100 g de gel contienen 8 g de pirfenidona.

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada y gel tópico

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2012002671 generado por el concepto emitido en el Acta No. 03 de 2013, numeral 3.1.1.7, con el fin de presentar desistimiento al trámite en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo del desistimiento al trámite solicitado con radicados 2012123286 / 2013045815 y procede de conformidad.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

3.1.1.3. RONJOLI®

Expediente : 20061998
Radicado : 2013050848
Fecha : 2013/05/14
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A
Fabricante : Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co Kg

Composición: Cada tableta recubierta contiene 25 mg de empagliflozina.

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas de administración oral

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

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

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

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

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

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis:

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

Grupo etario:

Adultos únicamente.

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Vía de Administración: Oral.

Interacciones: Evaluación in vitro de interacciones farmacológicas:

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

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

Evaluación in vivo de interacciones farmacológicas:

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

Se observaron incrementos en la exposición global (ABC) de empagliflozin después de la administración concomitante de gemfibrozilo (59%), rifampicina (35%) o probenecid (53%). Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos. Cuando se administró en voluntarios sanos, empagliflozin no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de metformina,

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

glimpirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, digoxina, ramipril, simvastatina, hidroclorotiazida, torasemida y anticonceptivos orales.

Efectos Adversos: Hipoglicemia.

Infección del tracto urinario.

Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales.

Incremento de la micción.

Depleción de volumen.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

Código ATC: A10BH0x.

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

- Evaluación farmacológica.
- Protección de la molécula según Decreto 2085 de 2002.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora solicita al interesado allegar estudios clínicos adicionales comparativos y publicados, realizados a largo plazo que permitan evaluar el impacto del medicamento en las complicaciones y marcadores de seguimiento de la enfermedad (HVA1) frente a otros hipoglicemiantes y medicamentos empleados en diabetes tipo II.

3.1.1.4. ESBRIET®

Expediente : 20062369

Radicado : 2013054950

Fecha : 2013/05/22

Interesado : Químicos Farmacéuticos Abogados.

Fabricante : Catalent Pharmasolutions LLC.

Composición: Cada cápsula contiene 267 mg de pirfenidona.

Forma farmacéutica: Cápsula dura.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Indicaciones: Indicado en adultos para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) leve a moderada.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Uso concomitante defluvoxamina.

Insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal.

Insuficiencia renal grave ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) o enfermedad renal terminal que precise diálisis.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Función hepática:

Se han descrito elevaciones de la ALT y AST más de tres veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN) en pacientes que estaban recibiendo tratamiento con Esbriet. Se deben realizar pruebas de la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes del inicio del tratamiento con Esbriet, a intervalos mensuales durante los primeros 6 meses y posteriormente cada 3 meses. Si se produce una marcada elevación de las aminotransferasas hepáticas, se debe ajustar la dosis de Esbriet o suspender el tratamiento siguiendo las indicaciones anteriores. En pacientes con elevaciones confirmadas de ALT, AST o bilirrubina durante el tratamiento, puede que haya que realizar los siguientes ajustes de la dosis.

Recomendaciones en pacientes con elevación de ALT/AST

Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas entre >3 y ≤ 5 veces el LSN después de iniciar el tratamiento con Esbriet se debe suspender cualquier medicamento que pueda interferir con el del estudio, descartar otras causas y vigilar de cerca al paciente. Si está médicamente indicado, se debe reducir o interrumpir la dosis de Esbriet. Cuando las pruebas de la función hepática vuelvan a estar dentro de los límites normales, se podrá aumentar de nuevo gradualmente la dosis de Esbriet hasta alcanzar la dosis diaria recomendada si es que el paciente la tolera.

Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas ≤ 5 veces el LSN, acompañadas de síntomas o hiperbilirrubinemia, se debe suspender el tratamiento con Esbriet y no volver a reanudarlo en ese paciente.

Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas > 5 veces por encima del LSN, acompañadas de síntomas o hiperbilirrubinemia, se debe suspender el tratamiento con Esbriet y no volver a reanudarlo en ese paciente.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (es decir, clase B de Child-Pugh), la exposición a Esbriet aumentó un 60%. Se recomienda precaución cuando se administre Esbriet a pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática leve o moderada (es decir, clases A y B de Child-Pugh) debido a la posibilidad de una mayor exposición a este medicamento. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad, especialmente si están tomando al mismo tiempo un inhibidor conocido de CYP1A2. Esbriet no se ha estudiado en personas con insuficiencia hepática grave, por lo que no se recomienda su administración a esos pacientes.

Reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad

Durante el tratamiento con Esbriet se debe evitar o reducir al mínimo la exposición directa al sol (y a lámparas de rayos UVA). Se debe indicar a los pacientes que usen diariamente cremas de protección solar y ropa que les proteja de la exposición al sol, y que eviten otros medicamentos que se sabe que causan fotosensibilidad. El paciente debe informar al médico si presenta síntomas de reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad. Las reacciones graves de fotosensibilidad son poco frecuentes. En los casos leves o graves de reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad, es posible que haya que ajustar la dosis o interrumpir temporalmente el tratamiento.

Mareos

Se ha descrito mareos en pacientes tratados con Esbriet. Por consiguiente, los pacientes deben saber cómo reaccionan a este medicamento antes de realizar actividades que les exijan atención o coordinación. En los estudios clínicos, la mayoría de los pacientes que experimentaron mareos tuvieron un único episodio, y la mayoría de esos episodios se resolvieron, con una mediana de duración de 22 días. Si los mareos no mejoran o se hacen más intensos, es posible que haya que ajustar la dosis o incluso interrumpir el tratamiento con Esbriet.

Cansancio

Se ha descrito cansancio en pacientes tratados con Esbriet. Por consiguiente, los pacientes deben saber cómo reaccionan a este medicamento antes de realizar actividades que les exijan atención o coordinación.

Pérdida de peso

Se ha descrito pérdida de peso en pacientes tratados con Esbriet. El médico debe vigilar el peso del paciente y, cuando lo considere oportuno,

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

recomendarle que aumenten la ingesta calórica si considera que la pérdida de peso tiene relevancia clínica.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de Esbriet en mujeres embarazadas.

En animales, pifrenidona y/o sus metabolitos atraviesan la placenta y pueden acumularse en el líquido amniótico.

En ratas que recibieron dosis altas (≥ 1.000 mg/kg al día), se prolongó la gestación y se redujo la viabilidad fetal.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Esbriet durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si pifrenidona o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han demostrado la excreción de pifrenidona o sus metabolitos en la leche y la posible acumulación de pifrenidona o sus metabolitos en la leche. No se puede excluir un riesgo para el lactante.

Se tiene que tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Esbriet, tras sopesar el beneficio de la lactancia para el niño frente al beneficio del tratamiento con Esbriet para la madre.

Fertilidad

No se han observado efectos perjudiciales para la fertilidad en los estudios preclínicos.

Dosificación y Grupo Etario: El tratamiento con Esbriet debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la FPI.

Posología

Adultos

Una vez iniciado el tratamiento, se debe aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de nueve cápsulas al día durante un período de 14 días de la forma siguiente:

Días 1 a 7: una cápsula, tres veces al día (801 mg/día)

Días 8 a 14: dos cápsulas, tres veces al día (1.602 mg/día)

A partir del día 15: tres cápsulas, tres veces al día (2.403 mg/día)

La dosis diaria recomendada de Esbriet para los pacientes con FPI es de tres cápsulas de 267 mg tres veces al día con alimentos, o un total de 2.403 mg/día.

En ningún caso se recomiendan dosis superiores a 2.403 mg/día.

Los pacientes que dejen de tomar el tratamiento con Esbriet durante 14 días

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

consecutivos o más tiempo deben reiniciar el tratamiento con un aumento gradual de la dosis durante las 2 primeras semanas hasta alcanzar la dosis diaria recomendada.

Si el tratamiento se interrumpe durante menos de 14 días consecutivos, podrá reanudarse con la dosis diaria recomendada previa sin necesidad de un aumento gradual.

Ajustes de la dosis y otras consideraciones para un uso seguro

Efectos secundarios gastrointestinales: Si el paciente experimenta intolerancia al tratamiento debido a efectos secundarios gastrointestinales, se le debe recordar que tome el medicamento con alimentos. Si los síntomas persisten, se puede reducir la dosis de Esbriet a 1-2 cápsulas (267 mg - 534 mg) 2 ó 3 veces al día con alimentos y aumentarla gradualmente hasta alcanzar la dosis diaria recomendada según el paciente la vaya tolerando. Si los síntomas persisten, es posible que haya que indicar al paciente que interrumpa el tratamiento durante 1 ó 2 semanas hasta la remisión de los síntomas.

Reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad: Si el paciente experimenta una reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad, se le debe recordar la recomendación de utilizar diariamente crema de protección solar y evitar la exposición al sol. Se puede reducir la dosis de Esbriet a 3 cápsulas diarias (1 cápsula tres veces al día). Si persiste la erupción cutánea al cabo de 7 días, se debe suspender el tratamiento con Esbriet durante 15 días y volver a aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de la misma forma que se hizo en el período inicial de incremento de la dosis.

Si el paciente experimenta una reacción o erupción cutánea intensa por fotosensibilidad, se le debe indicar que suspenda la medicación y consulte al médico. Una vez que remita la erupción cutánea, podrá reanudar el tratamiento con Esbriet y aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada siguiendo las indicaciones del médico.

Función hepática: En el caso de que se produzca una marcada elevación de las enzimas alanino y/o aspartatoaminotransferasas (ALT/AST) con o sin elevación de la bilirrubina, se debe ajustar la dosis de Esbriet o suspender el tratamiento siguiendo las indicaciones dadas.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 años de edad o mayores.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (es decir, clases A y B de Child-Pugh). No obstante, las concentraciones plasmáticas de pirfenidona pueden estar elevadas en algunos pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, por lo que se recomienda precaución cuando se administre el tratamiento con Esbriet en esta población. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad, especialmente si están tomando al mismo tiempo un inhibidor conocido de CYP1A2. Esbriet no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal, por lo que no debe utilizarse en pacientes con esos trastornos. Se recomienda vigilar la función hepática durante el tratamiento y realizar los ajustes necesarios de la dosis en caso de elevación de las enzimas hepáticas.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. No se recomienda el tratamiento con Esbriet en pacientes con insuficiencia renal grave ($CrCl < 30$ ml/min) o enfermedad renal terminal que precise diálisis

Población pediátrica

Esbriet no debe usarse en la población pediátrica para la indicación de FPI.

Forma de administración

Esbriet debe tragarse entero con agua y con alimentos para reducir la posibilidad de náuseas y mareos.

Vía de Administración: Oral.

Interacciones: Pirfenidona es metabolizada principalmente por CYP1A2. Los estudios metabólicos in vitro con microsomas hepáticos indican que aproximadamente el 48% de pirfenidona es metabolizada principalmente por CYP1A2 y que otras isoenzimas CYP, como CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1, contribuyen menos del 13%.

El consumo de zumo de pomelo se ha relacionado con la inhibición de CYP1A2 y debe evitarse durante el tratamiento con pirfenidona.

Fluvoxamina e inhibidores del CYP1A2

En un estudio en fase 1, la administración conjunta de Esbriet y fluvoxamina (un potente inhibidor de CYP1A2 que también tiene efectos inhibidores en otras isoenzimas CYP [CYP2C9, 2C19 y 2D6]) multiplicó por cuatro la exposición a pirfenidona en pacientes no fumadores.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Esbriet está contraindicado en pacientes que estén tomando también fluvoxamina. Debe suspenderse el tratamiento con fluvoxamina antes de iniciar el tratamiento con Esbriet y durante todo el tiempo que dure éste, puesto que reduce el aclaramiento de pirfenidona. Durante el tratamiento con pirfenidona deben evitarse también otros tratamientos inhibidores tanto de CYP1A2 como de una o más de las otras isoenzimas CYP que intervienen en el metabolismo de pirfenidona (como CYP2C9, 2C19 y 2D6).

Se recomienda especial precaución cuando se administren inhibidores de CYP1A2 conjuntamente con inhibidores potentes de una o más de las otras isoenzimas CYP que intervienen en el metabolismo de pirfenidona, como CYP2C9 (p. ej., amiodarona, fluconazol), 2C19 (p. ej., cloranfenicol) y 2D6 (p. ej., fluoxetina, paroxetina).

Esbriet debe utilizarse con precaución en pacientes que estén tomando otros inhibidores moderados o potentes de CYP1A2 (como ciprofloxacino, amiodarona o propafenona).

Tabaco e inductores de CYP1A2

Un estudio de interacción en fase 1 evaluó el efecto del tabaco (inductor de CYP1A2) en la farmacocinética de Esbriet. La exposición a pirfenidona fue un 50% menor en los fumadores que en los no fumadores. El tabaco puede inducir la producción de enzimas hepáticas y, con ello, aumentar el aclaramiento del medicamento y reducir la exposición al mismo. Durante el tratamiento con Esbriet se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes de CYP1A2, como el tabaco, puesto que se ha observado una relación entre el tabaco y la posible inducción de CYP1A2. Se debe recomendar a los pacientes que dejen de tomar inhibidores potentes del CYP1A2 y que no fumen antes ni durante el tratamiento con pirfenidona.

El uso concomitante de inductores moderados de CYP1A2 (como omeprazol) puede, en teoría, reducir las concentraciones plasmáticas de pirfenidona.

La administración simultánea de otros medicamentos que actúan como inductores potentes tanto de CYP1A2 como de las otras isoenzimas CYP que intervienen en el metabolismo de pirfenidona (como rifampicina) puede producir un marcado descenso de las concentraciones plasmáticas de pirfenidona. Esos otros medicamentos deben evitarse en la medida de lo posible.

Efectos Adversos: Reacciones adversas

La seguridad de Esbriet se ha evaluado en estudios clínicos realizados en 1.345 voluntarios sanos y pacientes.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia ($\geq 10\%$) durante la experiencia del estudio clínico que comparó Esbriet a la dosis de 2.403 mg/día con placebo fueron, respectivamente, las siguientes: náuseas (32,8% frente al

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

13,3%), erupción cutánea (28,7% frente al 8,6%), cansancio (22,3% frente al 13,3%), diarrea (21,7% frente al 13,5%), dispepsia (16,8% frente al 5,5%), y reacción por fotosensibilidad (12,2% frente al 1,7%).

Se registraron reacciones adversas graves con frecuencias similares entre los pacientes tratados con 2.403 mg/día de Esbriet y placebo en estudios clínicos. En la Tabla 1 se recogen las reacciones adversas notificadas con una frecuencia igual o superior al 2% en 345 pacientes que recibieron Esbriet a la dosis recomendada de 2.403 mg/día en dos estudios fundamentales en fase 3. Las reacciones adversas se ordenan por la clasificación de órganos y sistemas y, dentro de cada categoría de frecuencia [Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)], se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1 Reacciones adversas ordenadas por frecuencia y clasificación de órganos del sistema MedDRA	
Infecciones e infestaciones	
Frecuentes:	Infección de las vías respiratorias altas; infección de las vías urinarias
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes:	Pérdida de peso; anorexia; pérdida de apetito
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Mareo, dolor de cabeza, somnolencia, disgeusia
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Disnea, tos, tos productiva
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Dispepsia, náuseas, diarrea
Frecuentes:	Enfermedad por reflujo gastroesofágico, vómitos, distensión abdominal, molestias abdominales, dolor abdominal, dolor en la parte alta del abdomen, malestar de estómago, gastritis, estreñimiento, flatulencia
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes:	Elevación de ALT, elevación de AST, elevación de gamma glutamiltransferasa
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad
Frecuentes:	Prurito, eritema, sequedad de piel, erupción eritematosa, erupción macular, erupción prurítica
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes:	Mialgia, artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Cansancio
Frecuentes:	Astenia, dolor torácico no cardíaco
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes:	Quemaduras solares

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Condición de Venta: Con fórmula médica.

Código ATC: L04AX05.

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

- Evaluación Farmacológica.
- Concepto como nueva entidad química para efectos de la protección de datos según Decreto 2085 de 2002.
- Inclusión en normas farmacológicas sólo a partir del otorgamiento del registro sanitario.
- Inserto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información presentada por el interesado no es suficiente para evaluar la real utilidad del producto de la referencia en la indicación propuesta.

3.1.1.5. EBERNET 1% CREMA

Expediente : 20062367
Radicado : 2013054942
Fecha : 2013/05/22
Interesado : Químicos Farmacéuticos Abogados S.A.S.
Fabricante : Laboratorio Salvat, S.A.

Composición: Cada 100g contiene 1.19g de eberconazol nitrato, equivalente a eberconazol 1g.

Forma farmacéutica: Crema tópica

Indicaciones: Tratamiento cutáneo de infecciones dermatofíticas de la piel tales como Tinea corporis, Tinea cruris y Tinea pedis.

Contraindicaciones: Ebernet 1% crema está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a otros antifúngicos imidazólicos, o a cualquier otro componente de este medicamento.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Precauciones y Advertencias: Ebernet 1% crema no debe utilizarse por vía oftálmica ni aplicarse en mucosas. En caso de contacto con los ojos, es recomendable lavarlos con agua abundante.

No deben utilizarse vendajes oclusivos o que no dejen transpirar ya que podría favorecerse el desarrollo de levaduras y la consiguiente irritación cutánea.

Si una reacción dérmica sugiere sensibilización o irritación por el empleo de Ebernet, el tratamiento debe ser interrumpido y deben instaurarse las medidas correctoras oportunas.

No se dispone de estudios clínicos específicos sobre el uso de Ebernet en niños.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene parahidroxibenzoato de metilo por lo que puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas). Por contener propilenglicol, este medicamento puede causar irritación cutánea.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos

Ebernet 1% crema debe aplicarse dos veces al día durante cuatro semanas. Si tras este periodo de tratamiento no se observa mejoría clínica, el diagnóstico debe ser reconsiderado.

Se debe mantener unas medidas higiénicas adecuadas para prevenir una posible reinfección.

Forma de administración

La crema deberá aplicarse con la punta de los dedos evitando que el tubo entre en contacto directo con la zona infectada. La crema se extenderá de forma homogénea, en cantidad suficiente para cubrir la extensión de la lesión y zonas adyacentes, y se favorecerá su penetración a través de un ligero masaje. En lesiones de localización intertriginosa, se aplicará una pequeña cantidad de la crema para evitar la maceración de la piel.

Es importante cerrar bien el tubo después de cada aplicación.

Niños < 18 años

No se dispone de estudios específicos en este grupo de población.

Grupo farmacoterapéutico (código ATC): Antifúngicos para uso tópico (D01A C).

Vía de Administración: Tópica.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Interacciones: Aunque no se han descrito interacciones específicas con otros medicamentos, se recomienda no utilizar concomitantemente con otros preparados de uso cutáneo con el fin de evitar el riesgo de interacciones potenciales entre tratamientos.

Efectos Adversos: En los estudios clínicos realizados con Ebernet 1% crema, aproximadamente un 3% de pacientes experimentaron alguna reacción adversa.

Las reacciones adversas comunicadas de forma frecuente ($\geq 1/100$ y $< 1/10$) fueron eritema y prurito en la zona de aplicación. Otras reacciones cutáneas que se manifestaron de forma poco frecuente ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$) fueron: eczema, descamación, foliculitis y pústulas. Todas las reacciones fueron, por lo general, de carácter leve y transitorio.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

Código ATC: D01AC17.

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

- Evaluación Farmacológica.
- Protección de la molécula según Decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 425714-01

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

Composición: Cada 100g contiene 1.19g de eberconazol nitrato, equivalente a eberconazol 1g.

Forma farmacéutica: Crema tópica

Indicaciones: Tratamiento alternativo en infecciones de la piel por dermatofitos productores de Tiña corporis, Tiña cruris y Tiña pedis.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Contraindicaciones: Ebernet 1% crema está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a otros antifúngicos imidazólicos, o a cualquier otro componente de este medicamento.

Precauciones y Advertencias: Ebernet 1% crema no debe utilizarse por vía oftálmica ni aplicarse en mucosas. En caso de contacto con los ojos, es recomendable lavarlos con agua abundante.

No deben utilizarse vendajes oclusivos o que no dejen transpirar ya que podría favorecerse el desarrollo de levaduras y la consiguiente irritación cutánea.

Si una reacción dérmica sugiere sensibilización o irritación por el empleo de Ebernet, el tratamiento debe ser interrumpido y deben instaurarse las medidas correctoras oportunas.

No se dispone de estudios clínicos específicos sobre el uso de Ebernet en niños.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene parahidroxibenzoato de metilo por lo que puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas). Por contener propilenglicol, este medicamento puede causar irritación cutánea.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos

Ebernet 1% crema debe aplicarse dos veces al día durante cuatro semanas. Si tras este periodo de tratamiento no se observa mejoría clínica, el diagnóstico debe ser reconsiderado.

Se debe mantener unas medidas higiénicas adecuadas para prevenir una posible reinfección.

Forma de administración

La crema deberá aplicarse con la punta de los dedos evitando que el tubo entre en contacto directo con la zona infectada. La crema se extenderá de forma homogénea, en cantidad suficiente para cubrir la extensión de la lesión y zonas adyacentes, y se favorecerá su penetración a través de un ligero masaje. En lesiones de localización intertriginosa, se aplicará una pequeña cantidad de la crema para evitar la maceración de la piel.

Es importante cerrar bien el tubo después de cada aplicación.

Niños < 18 años

No se dispone de estudios específicos en este grupo de población.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Grupo farmacoterapéutico (código ATC): Antifúngicos para uso tópico (D01A C).

Vía de Administración: Tópica.

Interacciones: Aunque no se han descrito interacciones específicas con otros medicamentos, se recomienda no utilizar concomitantemente con otros preparados de uso cutáneo con el fin de evitar el riesgo de interacciones potenciales entre tratamientos.

Efectos Adversos: En los estudios clínicos realizados con Ebernet 1% crema, aproximadamente un 3% de pacientes experimentaron alguna reacción adversa.

Las reacciones adversas comunicadas de forma frecuente ($\geq 1/100$ y $< 1/10$) fueron eritema y prurito en la zona de aplicación. Otras reacciones cutáneas que se manifestaron de forma poco frecuente ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$) fueron: eczema, descamación, foliculitis y pústulas. Todas las reacciones fueron, por lo general, de carácter leve y transitorio.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

Norma Farmacológica: 13.1.3.0.N10

Código ATC: D01AC17.

Asimismo, la Sala recomienda declarar el principio activo Eberconazol como nueva entidad química.

En cuanto al inserto, el interesado debe ajustar las indicaciones a las enunciadas en este concepto y reenviar el documento para su evaluación.

3.1.2. PRODUCTO NUEVO

3.1.2.1. TRILIPIX® 135 mg TRILIPIX® 45 mg

Expediente : 20061487
Radicado : 2013044536
Fecha : 2013/04/26
Interesado : Abbott Laboratories de Colombia.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Fabricante : Fournier Laboratories Ireland Limited Anngrove Carrigtwohill Co.

Composición:

Cada cápsula de liberación retardada contiene fenofibrato de colina equivalente a 135 mg de ácido fenofibrico.

Cada cápsula de liberación retardada contiene fenofibrato de colina equivalente a 45 mg de ácido fenofibrico.

Forma farmacéutica: Cápsulas de liberación retardada.

Indicaciones: Monoterapia:

Trilipix® está indicado como terapia adyuvante a la dieta para reducir el LDL-C elevado, colesterol total, triglicéridos, ApoB y para incrementar el HDL-C en pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta.

Trilipix® también está indicado como terapia adyuvante a la dieta para reducir los triglicéridos en pacientes con hipertrigliceridemia severa.

Terapia co-administración

Trilipix® co-administrado con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, está indicado como terapia adyuvante a la dieta para reducir los triglicéridos e incrementar el HDL-C en pacientes con dislipidemia mixta y enfermedad cardiovascular o el equivalente a riesgo de enfermedad cardiovascular quienes están en terapia con estatinas para alcanzar los niveles de LDL-C.

Contraindicaciones:

- Insuficiencia renal severa (depuración de la creatinina < 30 ml/min),
- Enfermedad hepática (incluyendo cirrosis biliar y anormalidad persistente no explicada de las pruebas de función del hígado) e insuficiencia hepática,
- Enfermedad de la Vesícula Biliar
- Pancreatitis crónica o aguda, con excepción de la pancreatitis aguda debida a hipertrigliceridemia severa.
- Reacción fotoalérgica o fototóxica conocida durante tratamiento con fibratos o ketoprofeno.
- Lactancia
- Hipersensibilidad al principio activo (ácido fenofibrico, fenofibrato de colina), fenofibrato o cualquiera de los excipientes.
- No se recomienda su uso en menores de 18 años.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Cuando Trilipix[®] se administra conjuntamente con una estatina, refiérase a la sección de Contraindicaciones de la respectiva etiqueta de la estatina.

Precauciones y Advertencias:

- Músculo- esqueléticos:

La monoterapia de fibrato y estatina aumenta el riesgo de miositis o miopatía, y se ha asociado con rabdomiólisis. Los datos de estudios de observación sugieren que el riesgo de rabdomiólisis aumenta cuando los fibratos se administran conjuntamente con una estatina. Refiérase a la etiqueta de la estatina respectiva para informarse sobre interacciones importantes entre medicamentos, que aumentan los niveles de estatina, y podrían aumentar el riesgo. El riesgo de toxicidad muscular grave parece aumentar en pacientes de edad avanzada que sufren diabetes, falla renal, o hipotiroidismo.

Se debe considerar la miopatía en cualquier paciente con mialgias difusas, dolor o debilidad muscular, y/o elevaciones marcadas de los niveles de CPK. Los pacientes deben reportar rápidamente el dolor, sensibilidad o debilidad musculares, particularmente si están acompañados de malestar o fiebre. Los niveles de CPK se deben evaluar en pacientes que reportan estos síntomas, y la terapia con Trilipix y estatinas se debe discontinuar si se presentan niveles marcadamente elevados de CPK (un nivel cinco veces mayor que el límite superior del rango normal), o si se diagnostica miopatía o miositis.

Se deben considerar los síntomas alarmantes que indiquen rabdomiólisis. Los pacientes deben informar rápidamente dolor o debilidad muscular. En caso de duda, se debe discontinuar la terapia.

- Función Renal:

Se han reportado elevaciones reversibles de la creatinina sérica en pacientes que reciben Trilipix[®] como monoterapia, o administrada conjuntamente con estatinas, lo mismo que en pacientes que reciben fenofibrato.

Las elevaciones de la creatinina sérica fueron generalmente estables a lo largo del tiempo, sin evidencia de aumentos continuados en la creatinina sérica con terapia a largo plazo y tendieron a regresar a la línea de base después de la discontinuación del tratamiento. La significación clínica de estas observaciones es desconocida. Se recomienda la vigilancia de la función renal en pacientes con deterioro renal que tomen Trilipix[®]. La función renal se debe monitorear en

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

pacientes con riesgo de insuficiencia renal, tales como pacientes de avanzada edad y aquéllos con diabetes. El tratamiento se debe interrumpir en caso de una disminución clínicamente relevante en la depuración de la creatinina. Se recomienda vigilar la función renal durante los primeros 3 meses después del inicio del tratamiento, y periódicamente de entonces en adelante.

- Función del Hígado:

Trilipix® en dosis de 135 mg diarios, administrado como monoterapia o administrado conjuntamente con dosis bajas a moderadas de estatinas, ha estado asociada a aumentos en las transaminasas séricas [AST (SGOT) o ALT (SGPT)].

La incidencia de aumentos en las transaminasas, observados en terapia de fenofibrato, puede estar relacionada con la dosis. Se ha reportado hepatitis hepatocelular, activa crónica, y colestásica observada en terapia de fenofibrato después de exposiciones de semanas hasta de varios años. En casos extremadamente raros, se ha reportado cirrosis en asociación con hepatitis activa crónica.

El monitoreo regular de la función hepática, incluyendo ALT (SGPT) y AST (SGPT) séricos se debe realizar periódicamente durante el término de la terapia con Trilipix® y la terapia se debe discontinuar si los niveles de enzimas persisten por encima de 3 veces el límite superior normal.

- Pancreatitis:

Se ha informado pancreatitis en pacientes que toman drogas de la clase fibrato, incluyendo Trilipix®. Esta ocurrencia puede representar una falla de la eficacia en pacientes con hipertrigliceridemia severa, un efecto directo de la droga, o un fenómeno secundario mediado por formación de piedras o sedimento en el tracto biliar, con obstrucción del ducto biliar común.

- Colelitiasis:

El Trilipix®, como el fenofibrato, clofibrato, y gemfibrozilo, pueden aumentar la excreción del colesterol en la bilis, conduciendo potencialmente a colelitiasis. Si se sospecha colelitiasis, se indican estudios de la vesícula biliar. La terapia con Trilipix® se debe discontinuar si se encuentran piedras en la vesícula.

- Mortalidad y Morbilidad por Enfermedad Cardíaca Coronaria:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Hay evidencia de que el tratamiento con fibratos puede reducir los eventos de enfermedad cardíaca coronaria, pero los mismos no han mostrado disminuir todas las causas de mortalidad en la prevención primaria o secundaria de enfermedad cardiovascular.

- Enfermedad Venotromboembólica:

En estudios clínicos, se observaron émbolo pulmonar y trombosis de las venas profundas a los más altos índices en el grupo tratado con fenofibrato que en el grupo tratado con placebo.

- Embarazo y lactancia:

No hay datos adecuados del uso Trilipix® en mujeres embarazadas. Los estudios con animales suministraron indicaciones de toxicidad reproductiva. El riesgo potencial para los humanos es desconocido. Trilipix no se debe usar durante embarazo, a menos que sea claramente necesario.

No se sabe si el ácido fenofibrato es excretado en la leche humana. La excreción del ácido fenofibrato en la leche, no se ha estudiado en animales. Los estudios de toxicidad reproductiva dieron indicios de que, con dosis altas, se pueden esperar efectos adversos en recién nacidos. Por lo tanto, el uso de la Trilipix® durante la lactancia está contraindicado.

Dosificación y Grupo Etario: Los pacientes deben estar siguiendo una dieta adecuada reductora de lípidos antes de recibir Trilipix® como monoterapia o administrado conjuntamente con una estatina, y deben continuar con esta dieta durante el tratamiento.

Las cápsulas de liberación retardada se pueden tomar sin tener en cuenta las comidas.

Los lípidos séricos se deben monitorear periódicamente.

La dosis máxima es 135 mg una vez al día.

Adultos

- Terapia de administración conjunta con estatinas para el tratamiento de la dislipidemia mixta:

La dosis es 135 mg diarios.

Para la terapia de administración conjunta de ácido fenofibrato con estatinas, se debe escoger la dosis inicial más baja de estatina (20 mg de atorvastatina, 10 mg de rosuvastatina, 20 mg de simvastatina). Cuando no se obtiene un

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

resultado satisfactorio después de un tratamiento de 8 semanas, la dosis de estatina se puede doblar a 40 mg de atorvastatina, 20 mg de rosuvastatina, 40 mg de simvastatina. La dosis diaria de Trilipix se puede tomar al mismo tiempo que la estatina.

Se evaluó la eficacia y seguridad de la administración conjunta de Trilipix y las estatinas, con atorvastatina ≤ 40 mg, rosuvastatina ≤ 20 mg y simvastatina ≤ 40 mg.

Monoterapia:

- Hipertrigliceridemia Severa

La dosis inicial de Trilipix[®] es de 45mg una vez al día. La dosificación se debe individualizar de acuerdo con la respuesta del paciente, y se debe ajustar si es necesario después de determinaciones lipídicas repetidas a intervalos de 4 a 8 semanas. La dosis máxima es 135 mg una vez al día.

- Hiperlipidemia Primaria o Dislipidemia Mixta

La dosis de Trilipix[®] es 135 mg una vez al día.

Edad Avanzada

La selección de la dosis para pacientes de edad avanzada debe hacerse con base en la función renal.

Deterioro Renal

El tratamiento con Trilipix[®] se debe iniciar con una dosis de 45 mg una vez al día, en pacientes con deterioro renal de leve a moderado (depuración de la creatinina de 30 – 80 ml/min) y solo se debe aumentar después de la evaluación de los efectos sobre la función renal y los niveles lípidos con esa dosis. El uso de Trilipix[®] se debe evitar en pacientes con función renal gravemente deteriorada.

Deterioro Hepático

Los pacientes con enfermedad hepática no se han estudiado.

Niños

Trilipix[®] no se recomienda para uso en niños menores de 18 años, debido a la falta de datos sobre seguridad y eficacia.

Vía de Administración: Oral.

Interacciones: Anticoagulantes Orales

Se debe tener cuidado cuando Trilipix[®] se administra junto con anticoagulantes orales del tipo warfarina. Trilipix[®] puede potenciar los efectos anticoagulantes de estos agentes, resultando en prolongación del tiempo/INR y se recomienda ajustar la dosis del anticoagulante oral hasta que el tiempo de protrombina/INR se haya estabilizado, con el objeto de evitar complicaciones de sangrado.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Ciclosporina

Debido a que la ciclosporina puede producir nefrotoxicidad con disminuciones en la depuración de la creatinina y aumentos en la creatinina sérica, y debido a que la excreción renal es la ruta primaria de eliminación de las drogas de la clase fibrato, incluyendo Trilipix[®], hay riesgo de que una interacción conduzca a disminución en la función renal. Los beneficios y los riesgos de usar Trilipix con inmunosupresores y otros agentes potencialmente neurotóxicos, se debe considerar cuidadosamente, y emplear la más baja dosis efectiva.

Estatinas:

El riesgo de toxicidad muscular grave puede aumentar si se usa fenofibrato o ácido fenofibrato concomitantemente con inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Tal terapia combinada se debe usar con precaución y los pacientes se deben monitorear de cerca para ver si hay signos de toxicidad muscular. Estudios específicos en voluntarios saludables han demostrado ausencia de interacción farmacocinética clínicamente relevante con agentes reductores de los lípidos, tales como los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina) y ezetimibe, sin embargo, no se puede excluir una interacción farmacodinámica. Entonces no se requiere ajuste de la dosificación de Trilipix ni de las drogas concomitantemente administradas.

Tabla 1: Efecto de las drogas administradas conjuntamente sobre la exposición sistémica al ácido fenofibrato derivada de la administración de Trilipix[®] o de fenofibrato.

Droga administrada conjuntamente	Régimen de la droga Conjuntamente administrada	Régimen de dosificación del Trilipix o del fenofibrato	Cambio en la exposición al ácido fenofibrato	
			AUC	Cmax
Rosuvastatina	40 mg QD por 10 días	Trilipix 135 mg por 10 días	↓ 2%	↓ 2%
Atorvastatina	20 mg QD por 10 días	Fenofibrato 160 mg QD por 10 días	↓ 2%	↓ 4%
Pravastatina	40 mg como dosis única	Fenofibrato 3x67 mg como dosis única	↓ 1%	↓ 2%
Fluvastatina	40 mg como dosis única	Fenofibrato 160 mg como dosis única	↓ 2%	↓ 10%
Simvastatina	80 mg QD por 7 días	Fenofibrato 160 mg QD por 7 días	↓ 5%	↓ 11%

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Droga administrada conjuntamente	Régimen de la droga Conjuntamente administrada	Régimen de dosificación del Trilipix o del fenofibrato	Cambio en la exposición al ácido fenofibrato	
			AUC	Cmax
Ezetimibe	10 mg QD por 10 días	Fenofibrato QD por 10 días	0%	↑ 3%

Tabla 2: Efecto de la administración conjunta de Trilipix® o fenofibrato sobre la exposición sistémica de otras drogas

Régimen de dosificación del Trilipix o fenofibrato	Régimen de dosificación de la droga administrada conjuntamente	Cambio en la exposición a la droga conjuntamente administrada		
		Analito	AUC	Cmax
Trilipix 135 mg por 10 días	Rosuvastatina, 40 mg QD por 10 días	Rosuvastatina	↑ 6%	↑ 20%
Fenofibrato 160 mg QD por 10 días	Atorvastatina, 20 mg QD por 10 días	Atorvastatina	↓ 17%	0%
Fenofibrato 3x67 mg como dosis única	Pravastatina, 40 mg como dosis única	Pravastatina	↑ 13%	↑ 13%
		3α-hidroxi-isopravastatina	↑ 26%	↑ 29%
Fenofibrato 160 mg QD por 10 días	Pravastatina, 40 mg QD por 10 días	Pravastatina	↑ 28%	↑ 36%
		3α-Hidroxi-isopravastatina	↑ 39%	↑ 55%
Fenofibrato 160 mg como dosis única	Fluvastatina, 40 mg como dosis única	(+)-3R, 5S-Fluvastatina	↑ 15%	↑ 16%
Fenofibrato 160 mg QD por 7 días	Simvastatina, 80 mg QD por 7 días	Ácido de Simvastatina	↓ 36%	↓ 11%
		Simvastatina	↓ 11%	↓ 17%
		Inhibidores activos de la HMG-CoA	↓ 12%	↓ 1%
		Inhibidores de la HMG-CoA total	↓ 8%	↓ 10%
Fenofibrato 145 mg QD por 10 días	Ezetimibe 10 mg QD por 10 días	Ezetimibe total	↑ 43%	↑ 33%
		Ezetimibe libre	↑ 3%	↑ 11%
		Ezetimibe Glucuronide	↑ 49%	↑ 34%

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Antidiabéticos Orales:

En voluntarios saludables, no se han mostrado interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes entre el fenofibrato o el ácido fenofíbrico y la rosiglitazona, la metformina o glimepirida, aunque la extensión de la exposición (AUC) de la glimepiridina aumentó en un 35% después de la administración conjunta con fenofibrato sin efectos hipoglicémicos. No se requirió ajuste de la dosificación de Trilipix® ni de las drogas conjuntamente administradas.

Agentes Gastrointestinales:

En voluntarios saludables, no se han mostrado interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes entre el fenofibrato o el ácido fenofíbrico y el omeprazol.

Sistema de enzimas P450 citocromo:

Los estudios in vitro usando microsomas del hígado humano indican que el ácido fenofíbrico no es un inhibidor de las isoformas CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1, o CYP1A2 del citocromo (CYP) P450. Es un inhibidor débil de CYP2C8, CYP2C19, y CYP2A6, y un inhibidor de leve a moderado del CYP2C9, en concentraciones terapéuticas.

Efectos Adversos: Experiencia de Estudios Clínicos con Trilipix® (ácido fenofíbrico)

- Monoterapia
- Terapia de Administración Conjunta con Estatinas (Ensayos Controlados Doble Ciegos)

Eventos Adversos Surgidos del Tratamiento, reportados en $\geq 3\%$ de los Pacientes que recibían Trilipix® o Trilipix® conjuntamente administrado con una Estatina durante Estudios Doble Ciegos Controlados [Número (%)]

Evento adverso	Trilipix (n=490)	Estatina en dosis baja * (n=493)	Trilipix + dosis baja de estatina * (n=490)	Dosis moderada de Estatina (n=491)**	Trilipix + dosis moderada de estatina ** (n=489)	Alta dosis de estatina *** (n=245)
Desórdenes gastrointestinales						
Constipación	16 (3.3)	11 (2.2)	16 (3.3)	13 (2.6)	15 (3.1)	6 (2.4)
Diarrea	19 (3.9)	16 (3.2)	15 (3.1)	24 (4.9)	18 (3.7)	17 (6.9)
Dispepsia	18 (3.7)	13 (2.6)	13 (2.7)	17 (3.5)	23 (4.7)	6 (2.4)
Náusea	21 (4.3)	18 (3.7)	17 (3.5)	22 (4.5)	27 (5.5)	10 (4.1)
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración						
Fatiga	10 (2.0)	13 (2.6)	13 (2.7)	13 (2.6)	16 (3.3)	5 (2.0)
Dolor	17 (3.5)	9 (1.8)	16 (3.3)	8 (1.6)	7 (1.4)	8 (3.3)
Infecciones e infestaciones						
Nasofaringitis	17 (3.5)	29 (5.9)	23 (4.7)	16 (3.3)	21 (4.3)	9 (3.7)
Sinusitis	16 (3.3)	4 (0.8)	14 (2.9)	8 (1.6)	17 (3.5)	4 (1.6)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Infección del tracto respiratorio superior	26 (5.3)	13 (2.6)	18 (3.7)	23 (4.7)	23 (4.7)	7 (2.9)
Investigaciones						
ALT aumentada	6 (1.2)	2 (0.4)	15 (3.1)	2 (0.4)	12 (2.5)	4 (1.6)
Desórdenes músculo esqueléticos y del tejido conectivo						
Artralgia	19 (3.9)	22 (4.5)	21 (4.3)	21 (4.3)	17 (3.5)	12 (4.9)
Dolor de Espalda	31 (6.3)	31 (6.3)	30 (6.1)	32 (6.5)	20 (4.1)	8 (3.3)
Espasmos muscular-res	8 (1.6)	18 (3.7)	12 (2.4)	24 (4.9)	15 (3.1)	6 (2.4)
Mialgia	16 (3.3)	24 (4.9)	17 (3.5)	23 (4.7)	15 (3.1)	15 (6.1)
Dolor de las Extremidades	22 (4.5)	24 (4.9)	14 (2.9)	21 (4.3)	13 (2.7)	9 (3.7)
Desórdenes del sistema nervioso						
Mareo	20 (4.1)	8 (1.6)	19 (3.9)	11 (2.2)	16 (3.3)	2 (0.8)
Dolor de Cabeza	62 (12.7)	64 (13.0)	64 (13.1)	82 (16.1)	58 (11.9)	32 (13.1)

*Dosis baja de estatina: rosuvastatina 10 mg, simvastatina 20 mg, o atorvastatina 20 mg

**Dosis moderada de estatina: rosuvastatina 20 mg, simvastatina 40 mg, o atorvastatina 40 mg

***Alta dosis de estatina: rosuvastatina 40 mg, simvastatina 80 mg, o atorvastatina 80 mg

- Terapia de Administración Conjunta con Estatinas (Exposición a Largo Plazo hasta 64 Semanas)

Los pacientes que terminaron con éxito cualquiera de los tres estudios doble ciego, controlados, recibieron en un estudio de extensión a largo plazo de 52 semanas, Trilipix® administrado conjuntamente con la dosis moderada de estatina. Un total de 2.201 pacientes recibieron por lo menos una dosis de Trilipix®, administrada conjuntamente con una estatina en el estudio controlado doble ciego o en el estudio de extensión a largo plazo de hasta un total de 64 semanas de tratamiento. A continuación se suministra una relación de los eventos adversos surgidos del tratamiento (no incluidos en la Tabla anterior), reportados en 3% o más de los pacientes que recibieron Trilipix® administrado conjuntamente con una estatina, en los estudios doble ciegos controlados o en el estudio de extensión a largo plazo.

Infecciones e Infestaciones: Bronquitis, influenza, e infección del tracto urinario.
Investigaciones: AST aumentada en la sangre, y enzima hepática aumentada.

Desórdenes Músculo Esqueléticos y del Tejido Conectivo: Dolor músculo esquelético.

Desórdenes psiquiátricos: Insomnio.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Desórdenes Respiratorios, Torácicos, y Mediastinales: Tos y dolor faringolaringéo.

Desórdenes Vasculares: Hipertensión.

Fenofibrato

El ácido fenofíbrico es el metabolito activo del fenofibrato. Los siguientes efectos indeseados se han observados durante estudios clínicos controlados con placebo usando fenofibrato (n=2344) con las frecuencias indicadas a continuación.

Clase de órganos del sistema MedDra	Común >1/100, <1/10	No común >1/1,000, <1/100	Raro >1/10,000, <1/1,000	Muy raro <1/10,000 incluyendo reportes aislados
Desórdenes de la sangre y del sistema linfático			Disminución de la hemoglobina Disminución en el número de leucocitos	Síndrome de Stevens-Johnson Necrólisis epidérmica tóxica
Desórden del sistema inmune			Hipersensi-bilidad	
Desórdenes del sistema nervioso		Dolor de Cabeza	Fatiga Vértigo	
Desórdenes Vasculares		Tromboembolismo (embolismo pulmonar, trombosis de las venas profundas)*		
Desórdenes Gastrointestinales	Dolor abdominal, náusea, vómito, diarrea, flatulencia)	Pancreatitis*		
Desórdenes hepatobiliares	Transaminasas aumentadas	Colelitiasis	Hepatitis ¹ .	
Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo		Hipersensi-bilidad cutánea (Ej.: erupciones, pruritos, urticaria)	Alopecia, reacciones de fotosensibilidad	
Desórdenes músculo esqueléticos, del tejido conectivo y de los huesos		Desordenes musculares (ej, mialgia, miositis, espasmos y debilidad muscular), rabdomiólisis		
Desórdenes del sistema reproductivo y del seno		Disfunción Sexual		

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Investigaciones		Creatinina sanguínea aumentada	Urea sanguínea aumentada	
-----------------	--	--------------------------------	--------------------------	--

¹ Cuando se presentan síntomas típicos (Ej.: ictericia, pruritos) indicativos de ocurrencia de hepatitis, se deben realizar pruebas de laboratorio para verificación, y el fenofibrato se debe discontinuar, si es lo indicado.

* En el estudio FIELD, un ensayo al azar controlado con placebo, realizado en 9.795 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se observó un aumento estadísticamente significativo en los casos de pancreatitis en pacientes que recibían fenofibrato versus pacientes que recibían placebo (0.8% versus 0.5%; p = 0.031). En el mismo estudio, se reportó un aumento estadísticamente significativo de la incidencia de embolismo pulmonar (0.7% en el grupo de placebo, versus 1,1% en el grupo con fenofibrato; p = 0.022), y un aumento no estadísticamente significativo en trombosis venosa profunda (placebo: 1.0 % [48/4900 pacientes] versus fenofibrato 1.4% [67/4895 pacientes]; p=0.074)

Además de esos eventos reportados durante los ensayos clínicos, se han reportado espontáneamente los siguientes efectos colaterales durante el uso post mercadeo del fenofibrato. Con los datos disponibles no es posible estimar una frecuencia precisa, y por lo tanto se clasifica como “desconocida”.
Desórdenes respiratorios, torácicos y del mediastino: Enfermedad pulmonar intersticial.

Desórdenes músculo esqueléticos, del tejido conectivo y de los huesos: Rabdomiólisis.

Condición de Venta: Venta bajo fórmula médica.

Código ATC: C10AB11.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluación farmacológica para los productos de la referencia. Asimismo solicita aprobación de:

- Inserto R0/2013
- Información para prescribir R0/2013

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia en la concentración de 135 mg, con la siguiente información:

Composición:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Cada cápsula de liberación retardada contiene fenofibrato de colina equivalente a 135 mg de ácido fenofibrico.

Forma farmacéutica: Cápsulas de liberación retardada.

Indicaciones: Monoterapia:

Trilipix está indicado como terapia adyuvante a la dieta para reducir el LDL-C elevado, colesterol total, triglicéridos, ApoB y para incrementar el HDL-C en pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta.

Trilipix también está indicado como terapia adyuvante a la dieta para reducir los triglicéridos en pacientes con hipertrigliceridemia severa.

Terapia Co-administración

Trilipix co-administrado con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, está indicado como terapia adyuvante a la dieta para reducir los triglicéridos e incrementar el HDL-C en pacientes con dislipidemia mixta y enfermedad cardiovascular o el equivalente a riesgo de enfermedad cardiovascular quienes están en terapia con estatinas para alcanzar los niveles de LDL-C.

Contraindicaciones:

- Insuficiencia renal severa (depuración de la creatinina < 30 ml/min),
- Enfermedad hepática (incluyendo cirrosis biliar y anormalidad persistente no explicada de las pruebas de función del hígado) e insuficiencia hepática,
- Enfermedad de la vesícula biliar
- Pancreatitis crónica o aguda, con excepción de la pancreatitis aguda debida a hipertrigliceridemia severa.
- Reacción fotoalérgica o fototóxica conocida durante tratamiento con fibratos o ketoprofeno.
- Lactancia
- Hipersensibilidad al principio activo (ácido fenofibrico, fenofibrato de colina), fenofibrato o cualquiera de los excipientes.
- No se recomienda su uso en menores de 18 años.
- Cuando Trilipix® se administra conjuntamente con una estatina, refiérase a la sección de Contraindicaciones de la respectiva etiqueta de la estatina.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Precauciones y Advertencias:

- Músculo- esqueléticos:

La monoterapia de fibrato y estatina aumenta el riesgo de miositis o miopatía, y se ha asociado con rabdomiólisis. Los datos de estudios de observación sugieren que el riesgo de rabdomiólisis aumenta cuando los fibratos se administran conjuntamente con una estatina. Refiérase a la etiqueta de la estatina respectiva para informarse sobre interacciones importantes entre medicamentos, que aumentan los niveles de estatina, y podrían aumentar el riesgo. El riesgo de toxicidad muscular grave parece aumentar en pacientes de edad avanzada que sufren diabetes, falla renal, o hipotiroidismo.

Se debe considerar la miopatía en cualquier paciente con mialgias difusas, dolor o debilidad muscular, y/o elevaciones marcadas de los niveles de CPK. Los pacientes deben reportar rápidamente el dolor, sensibilidad o debilidad musculares, particularmente si están acompañados de malestar o fiebre. Los niveles de CPK se deben evaluar en pacientes que reportan estos síntomas, y la terapia con Trilipix[®] y estatinas se debe discontinuar si se presentan niveles marcadamente elevados de CPK (un nivel cinco veces mayor que el límite superior del rango normal), o si se diagnostica miopatía o miositis.

Se deben considerar los síntomas alarmantes que indiquen rabdomiólisis. Los pacientes deben informar rápidamente dolor o debilidad muscular. En caso de duda, se debe discontinuar la terapia.

- Función Renal:

Se han reportado elevaciones reversibles de la creatinina sérica en pacientes que reciben Trilipix[®] como monoterapia, o administrada conjuntamente con estatinas, lo mismo que en pacientes que reciben fenofibrato.

Las elevaciones de la creatinina sérica fueron generalmente estables a lo largo del tiempo, sin evidencia de aumentos continuados en la creatinina sérica con terapia a largo plazo y tendieron a regresar a la línea de base después de la discontinuación del tratamiento. La significación clínica de estas observaciones es desconocida. Se recomienda la vigilancia de la función renal en pacientes con deterioro renal que tomen Trilipix[®]. La función renal se debe monitorear en pacientes con riesgo de insuficiencia

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

renal, tales como pacientes de avanzada edad y aquéllos con diabetes. El tratamiento se debe interrumpir en caso de una disminución clínicamente relevante en la depuración de la creatinina. Se recomienda vigilar la función renal durante los primeros 3 meses después del inicio del tratamiento, y periódicamente de entonces en adelante.

- **Función del Hígado:**

Trilipix® en dosis de 135 mg diarios, administrado como monoterapia o administrado conjuntamente con dosis bajas a moderadas de estatinas, ha estado asociada a aumentos en las transaminasas séricas [AST (SGOT) o ALT (SGPT)].

La incidencia de aumentos en las transaminasas, observados en terapia de fenofibrato, puede estar relacionada con la dosis. Se ha reportado hepatitis hepatocelular, activa crónica, y colestásica observada en terapia de fenofibrato después de exposiciones de semanas hasta de varios años. En casos extremadamente raros, se ha reportado cirrosis en asociación con hepatitis activa crónica.

El monitoreo regular de la función hepática, incluyendo ALT (SGPT) y AST (SGPT) séricos se debe realizar periódicamente durante el término de la terapia con Trilipix® y la terapia se debe discontinuar si los niveles de enzimas persisten por encima de 3 veces el límite superior normal.

- **Pancreatitis:**

Se ha informado pancreatitis en pacientes que toman drogas de la clase fibrato, incluyendo Trilipix®. Esta ocurrencia puede representar una falla de la eficacia en pacientes con hipertrigliceridemia severa, un efecto directo de la droga, o un fenómeno secundario mediado por formación de piedras o sedimento en el tracto biliar, con obstrucción del ducto biliar común.

- **Colelitiasis:**

El Trilipix®, como el fenofibrato, clofibrato, y gemfibrozilo, pueden aumentar la excreción del colesterol en la bilis, conduciendo potencialmente a colelitiasis. Si se sospecha colelitiasis, se indican estudios de la vesícula biliar. La terapia con Trilipix® se debe discontinuar si se encuentran piedras en la vesícula.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- **Mortalidad y Morbilidad por Enfermedad Cardíaca Coronaria:**

Hay evidencia de que el tratamiento con fibratos puede reducir los eventos de enfermedad cardíaca coronaria, pero los mismos no han mostrado disminuir todas las causas de mortalidad en la prevención primaria o secundaria de enfermedad cardiovascular.

- **Enfermedad Venotromboembólica:**

En estudios clínicos, se observaron émbolo pulmonar y trombosis de las venas profundas a los más altos índices en el grupo tratado con fenofibrato que en el grupo tratado con placebo.

- **Embarazo y lactancia:**

No hay datos adecuados del uso Trilipix® en mujeres embarazadas. Los estudios con animales suministraron indicaciones de toxicidad reproductiva. El riesgo potencial para los humanos es desconocido. Trilipix® no se debe usar durante embarazo, a menos que sea claramente necesario.

No se sabe si el ácido fenofibrico es excretado en la leche humana. La excreción del ácido fenofibrico en la leche, no se ha estudiado en animales.

Los estudios de toxicidad reproductiva dieron indicios de que, con dosis altas, se pueden esperar efectos adversos en recién nacidos. Por lo tanto, el uso de la Trilipix® durante la lactancia está contraindicado.

Dosificación y Grupo Etario: Los pacientes deben estar siguiendo una dieta adecuada reductora de lípidos antes de recibir Trilipix® como monoterapia o administrado conjuntamente con una estatina, y deben continuar con esta dieta durante el tratamiento.

Las cápsulas de liberación retardada se pueden tomar sin tener en cuenta las comidas.

Los lípidos séricos se deben monitorear periódicamente.

La dosis máxima es 135 mg una vez al día.

Adultos

- **Terapia de administración conjunta con estatinas para el tratamiento de la dislipidemia mixta:**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

La dosis es 135 mg diarios.

Para la terapia de administración conjunta de ácido fenofibríco con estatinas, se debe escoger la dosis inicial más baja de estatina (20 mg de atorvastatina, 10 mg de rosuvastatina, 20 mg de simvastatina). Cuando no se obtiene un resultado satisfactorio después de un tratamiento de 8 semanas, la dosis de estatina se puede doblar a 40 mg de atorvastatina, 20 mg de rosuvastatina, 40 mg de simvastatina. La dosis diaria de Trilipix[®] se puede tomar al mismo tiempo que la estatina.

Se evaluó la eficacia y seguridad de la administración conjunta de Trilipix[®] y las estatinas, con atorvastatina ≤ 40 mg, rosuvastatina ≤ 20 mg y simvastatina ≤ 40 mg.

Monoterapia:

- Hipertrigliceridemia Severa

La dosis inicial de Trilipix[®] es de 45mg una vez al día. La dosificación se debe individualizar de acuerdo con la respuesta del paciente, y se debe ajustar si es necesario después de determinaciones lipídicas repetidas a intervalos de 4 a 8 semanas. La dosis máxima es 135 mg una vez al día.

- Hiperlipidemia primaria o dislipidemia mixta

La dosis de Trilipix[®] es 135 mg una vez al día.

Edad Avanzada

La selección de la dosis para pacientes de edad avanzada debe hacerse con base en la función renal.

Deterioro Renal

El tratamiento con Trilipix[®] se debe iniciar con una dosis de 45 mg una vez al día, en pacientes con deterioro renal de leve a moderado (depuración de la creatinina de 30 – 80 ml/min) y solo se debe aumentar después de la evaluación de los efectos sobre la función renal y los niveles lipídicos con esa dosis. El uso de Trilipix[®] se debe evitar en pacientes con función renal gravemente deteriorada.

Deterioro Hepático

Los pacientes con enfermedad hepática no se han estudiado.

Niños

Trilipix[®] no se recomienda para uso en niños menores de 18 años, debido a la falta de datos sobre seguridad y eficacia.

Vía de Administración: Oral.

Interacciones: Anticoagulantes Orales

Se debe tener cuidado cuando Trilipix[®] se administra junto con anticoagulantes orales del tipo warfarina. Trilipix[®] puede potenciar los

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

efectos anticoagulantes de estos agentes, resultando en prolongación del tiempo/INR y se recomienda ajustar la dosis del anticoagulante oral hasta que el tiempo de protrombina/INR se haya estabilizado, con el objeto de evitar complicaciones de sangrado.

Ciclosporina

Debido a que la ciclosporina puede producir nefrotoxicidad con disminuciones en la depuración de la creatinina y aumentos en la creatinina sérica, y debido a que la excreción renal es la ruta primaria de eliminación de las drogas de la clase fibrato, incluyendo Trilipix[®], hay riesgo de que una interacción conduzca a disminución en la función renal. Los beneficios y los riesgos de usar Trilipix[®] con inmunosupresores y otros agentes potencialmente neurotóxicos, se debe considerar cuidadosamente, y emplear la más baja dosis efectiva.

Estatinas:

El riesgo de toxicidad muscular grave puede aumentar si se usa fenofibrato o ácido fenofibrato concomitantemente con inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Tal terapia combinada se debe usar con precaución y los pacientes se deben monitorear de cerca para ver si hay signos de toxicidad muscular. Estudios específicos en voluntarios saludables han demostrado ausencia de interacción farmacocinética clínicamente relevante con agentes reductores de los lípidos, tales como los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina) y ezetimibe, sin embargo, no se puede excluir una interacción farmacodinámica. Entonces no se requiere ajuste de la dosificación de Trilipix[®] ni de las drogas concomitantemente administradas.

Tabla 1: Efecto de las drogas administradas conjuntamente sobre la exposición sistémica al ácido fenofibrato derivada de la administración de Trilipix[®] o de fenofibrato.

Droga administrada conjuntamente	Régimen de la droga Conjuntamente administrada	Régimen de dosificación del Trilipix o del fenofibrato	Cambio en la exposición al ácido fenofibrato	
			AUC	Cmax
Rosuvastatina	40 mg QD por 10 días	Trilipix 135 mg por 10 días	↓ 2%	↓ 2%
Atorvastatina	20 mg QD por 10 días	Fenofibrato 160 mg QD por 10 días	↓ 2%	↓ 4%

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Droga administrada conjuntamente	Régimen de la droga Conjuntamente administrada	Régimen de dosificación del Trilipix o del fenofibrato	Cambio en la exposición al ácido fenofibrato	
			AUC	Cmax
Pravastatina	40 mg como dosis única	Fenofibrato 3x67 mg como dosis única	↓ 1%	↓ 2%
Fluvastatina	40 mg como dosis única	Fenofibrato 160 mg como dosis única	↓ 2%	↓ 10%
Simvastatina	80 mg QD por 7 días	Fenofibrato 160 mg QD por 7 días	↓ 5%	↓ 11%
Ezetimibe	10 mg QD por 10 días	Fenofibrato QD por 10 días	0%	↑ 3%

Tabla 2: Efecto de la administración conjunta de Trilipix[®] o fenofibrato sobre la exposición sistémica de otras drogas

Régimen de dosificación del Trilipix o fenofibrato	Régimen de dosificación de la droga administrada conjuntamente	Cambio en la exposición a la droga conjuntamente administrada		
		Analito	AUC	Cmax
Trilipix 135 mg por 10 días	Rosuvastatina, 40 mg QD por 10 días	Rosuvastatina	↑ 6%	↑ 20%
Fenofibrato 160 mg QD por 10 días	Atorvastatina, 20 mg QD por 10 días	Atorvastatina	↓ 17%	0%
Fenofibrato 3x67 mg como dosis única	Pravastatina, 40 mg como dosis única	Pravastatina	↑ 13%	↑ 13%
		3α-hidroxisoppravastatina	↑ 26%	↑ 29%
Fenofibrato 160 mg QD por 10 días	Pravastatina, 40 mg QD por 10 días	Pravastatina	↑ 28%	↑ 36%
		3α-Hidroxisoppravastatina	↑ 39%	↑ 55%
Fenofibrato 160 mg como dosis única	Fluvastatina, 40 mg como dosis única	(+)-3R, 5S-Fluvastatina	↑ 15%	↑ 16%
Fenofibrato 160 mg QD por 7 días	Simvastatina, 80 mg QD por 7 días	Ácido de Simvastatina	↓ 36%	↓ 11%
		Simvastatina	↓ 11%	↓ 17%
		Inhibidores	↓ 12%	↓ 1%

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Régimen de dosificación del Trilipix o fenofibrato	Régimen de dosificación de la droga administra-da conjuntamente	Cambio en la exposición a la droga conjuntamente administrada		
		Analito	AUC	Cmax
		activos de la HMG-CoA		
		Inhibidores de la HMG-CoA total	↓ 8%	↓ 10%
Fenofibrato 145 mg QD por 10 días	Ezetimibe 10 mg QD por 10 días	Ezetimibe total	↑ 43%	↑ 33%
		Ezetimibe libre	↑ 3%	↑ 11%
		Ezetimibe Glucuronide	↑ 49%	↑ 34%

Antidiabéticos Orales:

En voluntarios saludables, no se han mostrado interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes entre el fenofibrato o el ácido fenofíbrico y la rosiglitazona, la metformina o glimepirida, aunque la extensión de la exposición (AUC) de la glimepridina aumentó en un 35% después de la administración conjunta con fenofibrato sin efectos hipoglicémicos. No se requirió ajuste de la dosificación de Trilipix® ni de las drogas conjuntamente administradas.

Agentes Gastrointestinales:

En voluntarios saludables, no se han mostrado interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes entre el fenofibrato o el ácido fenofíbrico y el omeprazol.

Sistema de enzimas P450 citocromo:

Los estudios in vitro usando microsomas del hígado humano indican que el ácido fenofíbrico no es un inhibidor de las isoformas CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1, o CYP1A2 del citocromo (CYP) P450. Es un inhibidor débil de CYP2C8, CYP2C19, y CYP2A6, y un inhibidor de leve a moderado del CYP2C9, en concentraciones terapéuticas.

Efectos Adversos: Experiencia de Estudios Clínicos con Trilipix® (ácido fenofíbrico)

- Monoterapia
- Terapia de Administración Conjunta con Estatinas (Ensayos Controlados Doble Ciegos)

Eventos Adversos Surgidos del Tratamiento, Reportados en ≥ 3% de los Pacientes que Recibían Trilipix® o Trilipix® conjuntamente administrado

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

con una Estatina durante Estudios Doble Ciegos Controlados [Número (%)]

Evento adverso	Trilipix® (n=490)	Estatina en dosis baja* (n=493)	Trilipix® + dosis baja de estatina* (n=490)	Dosis moderada de Estatina (n=491)**	Trilipix® + dosis moderada de estatina** (n=489)	Alta dosis de estatina*** (n=245)
Desórdenes gastrointestinales						
Constipación	16 (3.3)	11 (2.2)	16 (3.3)	13 (2.6)	15 (3.1)	6 (2.4)
Diarrea	19 (3.9)	16 (3.2)	15 (3.1)	24 (4.9)	18 (3.7)	17 (6.9)
Dispepsia	18 (3.7)	13 (2.6)	13 (2.7)	17 (3.5)	23 (4.7)	6 (2.4)
Náusea	21 (4.3)	18 (3.7)	17 (3.5)	22 (4.5)	27 (5.5)	10 (4.1)
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración						
Fatiga	10 (2.0)	13 (2.6)	13 (2.7)	13 (2.6)	16 (3.3)	5 (2.0)
Dolor	17 (3.5)	9 (1.8)	16 (3.3)	8 (1.6)	7 (1.4)	8 (3.3)
Infecciones e infestaciones						
Nasofaringitis	17 (3.5)	29 (5.9)	23 (4.7)	16 (3.3)	21 (4.3)	9 (3.7)
Sinusitis	16 (3.3)	4 (0.8)	14 (2.9)	8 (1.6)	17 (3.5)	4 (1.6)
Infección del tracto respiratorio superior	26 (5.3)	13 (2.6)	18 (3.7)	23 (4.7)	23 (4.7)	7 (2.9)
Investigaciones						
ALT aumentada	6 (1.2)	2 (0.4)	15 (3.1)	2 (0.4)	12 (2.5)	4 (1.6)
Desórdenes músculo esqueléticos y del tejido conectivo						
Artralgia	19 (3.9)	22 (4.5)	21 (4.3)	21 (4.3)	17 (3.5)	12 (4.9)
Dolor de Espalda	31 (6.3)	31 (6.3)	30 (6.1)	32 (6.5)	20 (4.1)	8 (3.3)
Espasmos musculares	8 (1.6)	18 (3.7)	12 (2.4)	24 (4.9)	15 (3.1)	6 (2.4)
Mialgia	16 (3.3)	24 (4.9)	17 (3.5)	23 (4.7)	15 (3.1)	15 (6.1)
Dolor de las Extremidades	22 (4.5)	24 (4.9)	14 (2.9)	21 (4.3)	13 (2.7)	9 (3.7)
Desórdenes del sistema nervioso						
Mareo	20 (4.1)	8 (1.6)	19 (3.9)	11 (2.2)	16 (3.3)	2 (0.8)
Dolor de Cabeza	62 (12.7)	64 (13.0)	64 (13.1)	82 (16.1)	58 (11.9)	32 (13.1)

*Dosis baja de estatina: rosuvastatina 10 mg, simvastatina 20 mg, o atorvastatina 20 mg

**Dosis moderada de estatina: rosuvastatina 20 mg, simvastatina 40 mg, o atorvastatina 40 mg

***Alta dosis de estatina: rosuvastatina 40 mg, simvastatina 80 mg, o atorvastatina 80 mg

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- **Terapia de Administración Conjunta con Estatinas (Exposición a largo plazo hasta 64 semanas)**

Los pacientes que terminaron con éxito cualquiera de los tres estudios doble ciego, controlados, recibieron en un estudio de extensión a largo plazo de 52 semanas, Trilipix® administrado conjuntamente con la dosis moderada de estatina. Un total de 2.201 pacientes recibieron por lo menos una dosis de Trilipix®, administrada conjuntamente con una estatina en el estudio controlado doble ciego o en el estudio de extensión a largo plazo de hasta un total de 64 semanas de tratamiento. A continuación se suministra una relación de los eventos adversos surgidos del tratamiento (no incluidos en la tabla anterior), reportados en 3% o más de los pacientes que recibieron Trilipix® administrado conjuntamente con una estatina, en los estudios doble ciegos controlados o en el estudio de extensión a largo plazo.

Infecciones e Infestaciones: Bronquitis, influenza, e infección del tracto urinario.

Investigaciones: AST aumentada en la sangre, y enzima hepática aumentada.

Desórdenes músculo esqueléticos y del tejido conectivo: dolor músculo esquelético.

Desórdenes psiquiátricos: Insomnio.

Desórdenes respiratorios, torácicos, y mediastinales: tos y dolor faringolaringéo.

Desórdenes Vasculares: hipertensión.

Fenofibrato

El ácido fenofibrato es el metabolito activo del fenofibrato. Los siguientes efectos indeseados se han observado durante estudios clínicos controlados con placebo usando fenofibrato (n=2344) con las frecuencias indicadas a continuación.

Clase de órganos del sistema MedDra	Común >1/100, <1/10	No común >1/1,000, <1/100	Raro >1/10,000, <1/1,000	Muy raro <1/10,000 incluyendo reportes aislados
Desórdenes de la sangre y del sistema linfático			Disminución de la hemoglobina Disminución en el número de leucocitos	Síndrome de Stevens-Johnson Necrólisis epidérmica tóxica
Desorden del sistema inmune			Hipersensibilidad	

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Clase de órganos del sistema MedDra	Común >1/100, <1/10	No común >1/1,000, <1/100	Raro >1/10,000, <1/1,000	Muy raro <1/10,000 incluyendo reportes aislados
Desórdenes del sistema nervioso		Dolor de Cabeza	Fatiga Vértigo	
Desórdenes Vasculares		Tromboembolismo (embolismo pulmonar, trombosis de las venas profundas)*		
Desórdenes Gastrointestinales	Dolor abdominal, náusea, vómito, diarrea, flatulencia)	Pancreatitis*		
Desórdenes hepatobiliares	Transaminasas aumentadas	Colelitiasis	Hepatitis ¹ .	

Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo		Hipersensibilidad cutánea (Ej.: erupciones, pruritos, urticaria)	Alopecia, reacciones de fotosensibilidad	
Desórdenes músculo esqueléticos, del tejido conectivo y de los huesos		Desordenes musculares (ej, mialgia, miositis, espasmos y debilidad muscular), rabdomiólisis		
Desórdenes del sistema reproductivo y del seno		Disfunción Sexual		
Investigaciones		Creatinina sanguínea aumentada	Urea sanguínea aumentada	

¹ Cuando se presentan síntomas típicos (Ej.: ictericia, pruritos) indicativos de ocurrencia de hepatitis, se deben realizar pruebas de laboratorio para verificación, y el fenofibrato se debe discontinuar, si es lo indicado.

* En el estudio FIELD, un ensayo al azar controlado con placebo, realizado en 9.795 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se observó un aumento estadísticamente significativo en los casos de pancreatitis en pacientes que recibían fenofibrato versus pacientes que recibían placebo (0.8% versus 0.5%; p = 0.031). En el mismo estudio, se reportó un aumento estadísticamente significativo de la incidencia de embolismo pulmonar (0.7% en el grupo de placebo, versus 1,1% en el grupo con fenofibrato; p = 0.022), y un aumento no estadísticamente significativo en trombosis venosa profunda (placebo: 1.0 % [48/4900 pacientes] versus fenofibrato 1.4% [67/4895 pacientes]; p=0.074)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Además de esos eventos reportados durante los ensayos clínicos, se han reportado espontáneamente los siguientes efectos colaterales durante el uso post mercadeo del fenofibrato. Con los datos disponibles no es posible estimar una frecuencia precisa, y por lo tanto se clasifica como “desconocida”.

Desórdenes respiratorios, torácicos y del mediastino: Enfermedad pulmonar intersticial.

Desórdenes músculo esqueléticos, del tejido conectivo y de los huesos: Rabdomiólisis.

Condición de Venta: Venta bajo fórmula médica.

Norma Farmacológica: 8.2.4.0.N10

Código ATC: C10AB11.

Asimismo, la Sala recomienda aprobar el inserto versión R0/2013 y la Información para prescribir versión R0/2013 para el producto de la referencia en la concentración de 135 mg.

Sin embargo, para la concentración de 45 mg se deben allegar los soportes para la bioexención.

3.1.2.2. LIMICORT® 10 mg LIMICORT® 5 mg

Expediente : 20051899/20051900
Radicado : 2013046081
Fecha : 2013/04/30
Interesado : Liminal Therapeutics S.A.S
Fabricante : Laboratorios Coaspharma S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene hidrocortisona 10 mg.
Cada tableta contiene hidrocortisona 5 mg.

Forma farmacéutica: Tableta

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Indicaciones: Terapia corticosteroide sistémica.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Úlcera péptica, infecciones fungosas sistémicas, osteoporosis grave, psicosis o antecedentes de las mismas. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tuberculosis activa, a menos que se utilicen medicamentos quimioterapéuticos.

Precauciones y Advertencias: Debe tenerse extrema precaución en presencia de insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes mellitus, enfermedades infecciosas, insuficiencia renal crónica y uremia, y tuberculosis quiescente. La suspensión abrupta del tratamiento con hidrocortisona luego del uso crónico puede precipitar insuficiencia suprarrenal aguda como consecuencia de la supresión de la corticotropina de la hipófisis anterior.

Dosificación y Grupo Etario: Como Terapia de Reemplazo: El requerimiento normal es de 10-30 mg día en una dosis única ó fraccionada en varias tomas.

Vía de Administración: Oral.

Interacciones: El uso simultáneo con paracetamol incrementa la formación de un metabolito hepatotóxico de éste, por lo tanto aumenta el riesgo de hepatotoxicidad. El uso con analgésicos no esteroides (AINE) puede aumentar el riesgo de úlcera o hemorragia gastrointestinal.

Efectos Adversos: El riesgo de que se produzcan reacciones adversas con dosis farmacológicas aumenta con la duración del tratamiento o con la frecuencia de administración, y en menor grado con la dosificación. La administración prolongada de hidrocortisona puede conducir a supresión de la secreción de corticotropina y atrofia de la corteza suprarrenal. Grandes dosis de hidrocortisona pueden producir síntomas típicos del síndrome de Cushing grado con la dosificación.

Condición de Venta: Bajo fórmula médica.

Código ATC: H02AB09.

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Evaluación farmacológica
- Indicaciones.
- Contraindicaciones.
- Precauciones.
- Condición de Venta.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de Registros Sanitarios para el producto de la referencia, con la siguiente información.

Composición:

Cada tableta contiene hidrocortisona 10 mg.
Cada tableta contiene hidrocortisona 5 mg.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Terapia corticosteroide sistémica.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Úlcera péptica, infecciones fungosas sistémicas, osteoporosis grave, psicosis o antecedentes de las mismas. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tuberculosis activa, a menos que se utilicen medicamentos quimioterapéuticos.

Precauciones y Advertencias: Debe tenerse extrema precaución en presencia de insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes mellitus, enfermedades infecciosas, insuficiencia renal crónica y uremia, y tuberculosis quiescente.

La suspensión abrupta del tratamiento con hidrocortisona luego del uso crónico puede precipitar insuficiencia suprarrenal aguda como consecuencia de la supresión de la corticotropina de la hipófisis anterior.

Dosificación y Grupo Etario: Como terapia de reemplazo: El requerimiento normal es de 10-30 mg día en una dosis única ó fraccionada en varias tomas.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Vía de Administración: Oral.

Interacciones: El uso simultáneo con paracetamol incrementa la formación de un metabolito hepatotóxico de éste, por lo tanto aumenta el riesgo de hepatotoxicidad. El uso con analgésicos no esteroides (AINE) puede aumentar el riesgo de úlcera o hemorragia gastrointestinal.

Efectos Adversos: El riesgo de que se produzcan reacciones adversas con dosis farmacológicas aumenta con la duración del tratamiento o con la frecuencia de administración, y en menor grado con la dosificación. La administración prolongada de hidrocortisona puede conducir a supresión de la secreción de corticotropina y atrofia de la corteza suprarrenal. Grandes dosis de hidrocortisona pueden producir síntomas típicos del síndrome de Cushing.

La Sala considera que el interesado debe incluir en el ítem de efectos Adversos: miopatía, desordenes tromboembólicos, sarcoma de Kaposi, la discontinuación de la terapia puede llevar a remisión clínica, riesgo de paladar hendido, ruptura tendinosa (especialmente tendón de Aquiles), necrosis aséptica de la cabeza del fémur, incremento de transaminasa, seudotumor cerebral, convulsiones, vértigo, cefalea, atrofia muscular.

Condición de Venta: Bajo fórmula médica.

3.1.2.3. MISURE® (THROMBOCID GEL EN OTROS PAISES)

Expediente : 20061934
Radicado : 2013050060
Fecha : 2013/05/10
Interesado : Euroetika Ltda.
Fabricante : Bene-Arzneimittel Gmbh

Composición: Cada 100g de gel contienen 1,5g de pentosan polysulfate (1,5%).

Forma farmacéutica: Gel

Indicaciones: Síndromes varicosos y sus complicaciones; flebotrombosis; tromboflebitis; periflebitis superficiales; úlceras varicosas; varicoflebitis post-operatorias; consecuencias de safenectomía. Traumas y contusiones;

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

infiltrados y edemas localizados; hematomas subcutáneos. Afecciones traumática de los músculos y tendones y cápsulo-ligamental.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, manifestaciones hemorrágicas, alteraciones de hemostasia. No aplicar nunca sobre mucosas, úlceras y heridas abiertas o infectadas.

Precauciones: Tromboembolismo (aplicar suavemente y sin masaje). No se recomienda en niños < 1 año. No utilizar de forma prolongada ni en zonas muy extensas y sólo en piel intacta.

Advertencias: Evitar el contacto con los ojos.

Dosificación y Grupo Etario: Aplicación tópica adultos y niños > 1 año: 1 aplic. 3-4 veces/día.

Vía de Administración: Tópica.

Interacciones: No se conocen.

Efectos Adversos: Muy raros: hipersensibilidad.

Condición de Venta: Con fórmula médica.

Código ATC: B06A.

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

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

Composición: Cada 100g de gel contienen 1,5g de pentosan polisulfato (1,5%).

Forma farmacéutica: Gel

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Indicaciones: Tratamiento sintomático de las varices superficiales y hematomas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, manifestaciones hemorrágicas, alteraciones de hemostasia. No aplicar nunca sobre mucosas, úlceras y heridas abiertas o infectadas.

Precauciones: Tromboembolismo (aplicar suavemente y sin masaje). No se recomienda en niños < 1 año. No utilizar de forma prolongada ni en zonas muy extensas y sólo en piel intacta.

Advertencias: Evitar el contacto con los ojos.

Dosificación y Grupo Etario: Aplicación tópica adultos. y niños > 1 año: 1 aplic. 3-4 veces/día.

Vía de Administración: Tópica.

Interacciones: No se conocen.

Efectos Adversos: Muy raros: hipersensibilidad.

Condición de Venta: Con fórmula médica.

Código ATC: B06A.

3.1.2.4. GESTAMPIT[®] MATERNO

Expediente : 19936177

Radicado : 2013014206

Fecha : 2013/05/24

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada cápsula blanda contiene:

Vitamina A palmitato (1.700.000 UI/g) (equivalente a 3000 UI de vitamina A)
1,76470 mg

Tiamina mononitrato (vitamina B1) 3 mg

Riboflavina (vitamina B2) 4 mg

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Piridoxina clorhidrato (vitamina B6) 4.5 mg
Cianocobalamina (vitamina B12 1:1000) (equivalente a 12 µg de vitamina B12) 12,00000 mg
Ascorbato de sodio (equivalente a 40mg de ácido ascórbico) 45,01390 mg
Vitamina D3 (1,000,000 UI/g) (equivalente a 550,0 UI de vitamina D) 0,55000 mg
DI-alfatocoferil acetato/vit. E sintética (equivalente a 30,0 UI de vitamina E) 30,00000 mg
Nicotinamida ascorbato (equivalente a 20,0 mg de nicotinamida) (equivalente a 60,0 mg de Ácido ascórbico) 81,66670 mg
Ácido fólico 1,00000 mg
Biotina 1% (equivalente a 190,0ug de biotina) 19,00000 mg
Pantotenato de calcio 18,00000 mg
Carbonato de calcio pesado 40% Ca (pb 0,4ppm) (equivalente a 160,0 mg de calcio) 400,00000 mg
Yoduro de potasio (equivalente a 150,0ug de yodo) 0,19700 mg
Oxido de magnesio pesado (equivalente a 50,0mg de magnesio) 83,00000mg
Fumarato ferroso (equivalente a 20,0mg de hierro) 61,00000 mg
Sulfato de cobre anhidro (equivalente a 1,0mg de cobre) 2,50000 mg
Sulfato de zinc monohidratado (equivalente a 25,0mg de zinc) 68,43930 mg
Betacaroteno 30% (equivalente a 1,8mg de betacaroteno) 6,00000 mg
Molibdato de sodio anhidro (equivalente a 25mcg de molibdeno) 0,05370 mg
Cromo amino Ácido quelato (10%cr) (equivalente a 25,0 ug de cromo) 0,25000 mg
Sulfato de manganeso monohidrato (equivalente a 3,0mg de manganeso) 9,23000 mg

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones: Suplemento multivitamínico

Contraindicaciones: Ninguna conocida en la dosis recomendada.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación farmacológica y la inclusión en Normas Farmacológicas del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que es necesario que se alleguen los soportes para

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

poder realizar la evaluación farmacológica e inclusión en Normas Farmacológicas del producto de la referencia.

3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO

3.1.3.1. PREVENAR® VACUNA CONJUGADA NEUMOCOCICA, 13 VALENTE (DIFTERIA CRM 197 PROTEINA)

Expediente : 20011362
Radicado : 2013039924 / 2013043974
Fecha : 2013/04/16 y 2013/04/25
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada 0.5 mL de suspensión inyectable contiene 2,2 µg de polisacárido de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F; 4,4 µg del serotipo 6B; 32 mg de proteína transportadora CRM 197.

Forma farmacéutica: suspensión inyectable.

Indicaciones: La vacuna neumocócica conjugada 13-valente está indicada para la prevención en lactantes y niños de 2 meses a cinco años de edad de la enfermedad invasiva, neumonía y otitis media causada por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, y 23f del *Streptococcus pneumoniae*. En adultos de 50 o más años de edad para la prevención de la enfermedad neumocócica (incluida neumonía invasiva y la enfermedad invasiva) causada por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18c, 19A, 19F, y 23F del *Streptococcus pneumoniae*.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, incluyendo el toxoide diftérico.

El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la aprobación de la información técnica de soporte para la aprobación de fabricante y empacador adicional y metodología analítica de producto terminado, y actualización de especificaciones de principios activos.

Mediante radicado 2013043974 del 2013/04/25 el interesado allega un alcance al trámite de la referencia.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar, para el producto de la referencia, la información técnica de soporte para la aprobación del Fabricante Pfizer Ireland Pharmaceuticals (Irlanda) y del nuevo empacador John Wyeth and Brother Ltd (Wyeth Pharmaceuticals).

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la metodología analítica del producto terminado, y actualización de las especificaciones de calidad de principios activos para el producto de la referencia.

3.1.3.2. DELK FERON

Expediente : 20061003
Radicado : 2013039393
Fecha : 2013/04/15
Interesado : Laboratorios Delta S.A.
Fabricante : Beijing Kawin Technology Share-Holding Co. Ltd.

Composición: Cada jeringa pre llenada o vial contienen Interferon α 2b humano recombinante 3.000.000 UI / mL.

Forma farmacéutica: Solución.

Indicaciones: Delk-feron se indica para tratar las siguientes enfermedades: Hepatitis B crónica, Hepatitis C, Hepatitis Delta, Leucemia, Sarcoma de Kaposi, Leucemia de células pilosas, Linfoma no Hodking, Melanoma maligno, Linfoma de las células T.

Contraindicaciones: Delk-feron está contraindicado para pacientes con historia de hipersensibilidad al interferon-2b, y alguno de sus componentes de la preparación. Los pacientes con cardiopatías severas, disfunción renal, epilepsia, disfunción del sistema nervioso central (SNC) y otras enfermedades serias no deben usar Delk-feron.

Precauciones: Delkferon es un líquido incoloro, y una inyección con turbidez no puede ser utilizada.

Si no se utiliza, los residuos no pueden ser almacenados para su uso posterior, porque su actividad disminuye y la inyección puede estar contaminada.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Si se destruye la jeringa precargada o la inyección se vence, no se deben utilizar.

Embarazo y Lactancia

No existen estudios adecuados y controlados en mujeres embarazadas. La terapia con Delk-feron debe ser usada cuidadosamente durante el periodo de embarazo sólo si el beneficio potencial justifica los riesgos potenciales para el feto.

Uso Pediátrico

No existen estudios adecuados y controlados en pediatría. La terapia con Delk-feron debe ser usada cuidadosamente sólo si el beneficio potencial justifica los riesgos potenciales.

Adultos Mayores

Los pacientes mayores con cardiopatías o cáncer, deben hacerse un electrocardiograma antes de la administración y durante el tratamiento en curso, el médico puede ajustar la dosis o suspender la administración.

Advertencias: N.A.

Dosificación y Grupo Etario:

- Hepatitis B viral crónica: 3-6 MIU una vez al día administrada por vía subcutánea o intramuscular, continuamente por 4 semanas. Luego 3 veces a la semana por más de 16 semanas. El médico puede ajustar la dosis de acuerdo con la respuesta y tolerancia del paciente al medicamento.
- Hepatitis C viral crónica: 3-6 MIU una vez al día, administrada por vía subcutánea o intramuscular, continuamente por 4 semanas. Luego 3 veces por una semana por más de 16 semanas. El médico puede ajustar la dosis de acuerdo con la respuesta y tolerancia del paciente al medicamento.
- Leucemia de células pilosas: 2-8 MIU/m² administrado una vez al día, continuamente por no menos de 3 meses. El médico puede ajustar la dosis de acuerdo con la respuesta y tolerancia del paciente al medicamento. La respuesta se logra usualmente luego de 1-2 meses de tratamiento. La paliación a largo plazo se puede obtener mediante tratamiento intermitente de Delk-feron.
- Leucemia mielógena crónica: 3-5 MIU/m² una vez al día administrada por vía intramuscular; también se puede administrar simultáneamente con medicamentos de quimioterapia como hidoxicarbamida o Ara-C. Todos los pacientes con respuestas hematológicas completas deben continuar la inyección día por medio. Los cambios citogénicos se pueden lograr en 9-10

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

meses. El médico puede ajustar la dosis de acuerdo con la respuesta y tolerancia del paciente al medicamento.

- Mieloma múltiple: 3-5 MIU/m² administrados por vía intramuscular tres veces a la semana, simultáneamente con quimioterapia tipo VMCP. El médico puede ajustar la dosis o combinarla con otros medicamentos de acuerdo con la respuesta y tolerancia del paciente al medicamento.
- Melanoma Maligno: 6 MIU administrado vía intramuscular tres veces a la semana, simultáneamente con quimioterapia.
- Linfoma: 3-5 MIU/m² administrados por vía intramuscular tres veces a la semana, simultáneamente con quimioterapia tipo CHVP. El médico puede gradualmente aumentar la dosis de acuerdo con la respuesta y tolerancia del paciente al medicamento hasta cuando alcance la dosis máxima por 8-12 semanas. El tratamiento se debe mantener por 12 meses a menos que la enfermedad progrese rápidamente u ocurra intolerancia severa. El médico puede ajustar la dosis de acuerdo con la respuesta y tolerancia del paciente al medicamento.
- Sarcoma de Kaposi relacionado con sida: 50 MIU/m², en infusión diaria, continuamente por 5 días. El tiempo de la infusión no debe ser menor a 30 minutos. La siguiente dosis se inicia después de al menos 9 días.

Vía de Administración: Delkferon se administra como inyección por vía intramuscular, subcutánea o intratumoral.

Interacciones: Interferon puede alterar la actividad de algunas enzimas, especialmente reduciendo la actividad de la enzima P450 del citocromo, afectando el metabolismo de algunas medicinas incluyendo cimetidina, warfarina, aminofilina, diazepam, propranolol, etc.

Cuando el Delk-feron se combina con otras medicinas que producen efectos sobre el SNC, las medicinas interactuarán entre sí.

Efectos Adversos: Las reacciones adversas más comunes son fiebre, o fiebre con síntomas de gripe, como escalofríos, fatiga, dolor de cabeza y mialgia. Estos efectos se aliviarán o serán reversibles tomando analgésicos antipiréticos. Usualmente aparecen en la primera semana y desaparecen 48 horas después de la inyección. Las anomalías comunes de exámenes hematológicos incluyen reducción del recuento de leucocitos y plaquetas y aumento de ALT. Otras reacciones adversas reportadas son: anorexia, diarrea, náuseas, hipertensión, hipotensión, vómito, artralgia, deterioro de la conciencia, confusión, mareo, ataxia, parestesia, ansiedad, depresión, nerviosismo, somnolencia, prurito, alopecia transitoria, exantema y ardor.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Condición de Venta: Con prescripción médica.

Código ATC: No Informa.

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado no presenta suficiente evidencia de la biosimilaridad del producto desde el punto de vista fisicoquímico, tecnológico y biológico de su preparación, por lo anterior la Sala recomienda allegar la información pertinente.

3.1.3.3. HYPER HEP B®

Expediente : 20055505
Radicado : 2013042130 / 13038634
Fecha : 2013/04/22
Interesado : Biotefar S.A.S.
Fabricante : Grifols Therapeutics, Inc.

Composición: Cada mL de solución contiene 220 UI de Inmunoglobulina de la hepatitis B de origen humano.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Profilaxis de la hepatitis B.

Contraindicaciones: Ninguna conocida.

Precauciones: HyperHEP B® No debe ser administrado por vía intravenosa debido al potencial de presentación de reacciones serias. Las inyecciones se deben aplicar vía intramuscular y una vez se hace la punción, se debe tener la precaución de retirar un poco el émbolo de la jeringa antes de inyectar el producto, con el fin de tener la certeza que este no se inyectará en un vaso sanguíneo.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

No se debe aplicar en la región del glúteo debido al riesgo de lesionar el nervio ciático. El paciente debe tomar la decisión, basado en el volumen de producto a administrar, de escoger el lugar de la punción.

Solo si es claramente necesario se puede administrar HyperHEP B® a una mujer embarazada.

Advertencias: Se debe administrar con precaución a pacientes con historia de reacciones alérgicas sistémicas previas después de la administración de preparaciones de Inmunoglobulina humana. En pacientes con Trombocitopenia severa o algún desorden de la coagulación en lo que podría estar contraindicada la inyección intramuscular, debe ser administrado solo si el beneficio esperado sobrepasa los riesgos.

Dosificación y Grupo Etario: Exposición aguda a sangre conteniendo HBsAg¹⁵

La tabla 1 resume la profilaxis después de una exposición per-cutánea (pinchazo de agua o mordedura), ocular, o exposición mucosa-membrana con sangre, de acuerdo a la fuente de exposición y al estado de inmunización de la persona expuesta. Para una alta efectividad en la profilaxis pasiva con la Inmunoglobulina (humana) de la Hepatitis B, esta debe ser administrada tan pronto ha ocurrido la exposición (la calidad de su protección después de 7 días de una exposición no es clara). Si se prescribe una inyección de Inmunoglobulina (humana) de la Hepatitis B después de ocurrida una exposición, una dosis de 0.6 mL/Kg de peso corporal debe aplicarse intramuscularmente preferiblemente dentro de las primeras 24 horas de ocurrida la exposición.

Tabla 1: Recomendaciones para la profilaxis de la Hepatitis B seguida de exposición per-cutánea o per-mucosa.

Persona expuesta		
Fuente	No vacunada	Vacunada
Positivo para HBsAg	1. Inmunoglobulina (humana) de la Hepatitis B x 1, inmediatamente*	1. Test de BHs para la persona expuesta

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

	2. Iniciar serie de vacunas BH†	2. Si la respuesta del anticuerpo no es la adecuada ‡, inmunoglobulina (humana) de la Hepatitis B (x 1), adicionalmente una dosis de refuerzo de la vacuna BH o 2 dosis de HBIG*; una dosis inmediatamente después de la exposición y la otras dosis un mes después.
Fuente conocida (alto riesgo)	1. Iniciar serie de vacunas BH 2. Test para detectar HBsAg. Si es positivo Inmunoglobulina (humana) de la Hepatitis B x 1	1. Test de detección de HBsAg sólo si la persona expuesta no responde a la vacuna; si HBsAg es positivo, administrar Inmunoglobulina (humana) de la Hepatitis B (x 1), adicionalmente una dosis de refuerzo de la vacuna BH o 2 dosis de HBIG*; una dosis inmediatamente después de la exposición y la otras dosis un mes después.
Bajo riesgo Positivo para HBsAg	Iniciar serie de vacunas BH	No se requiere nada
Fuente no conocida	Iniciar serie de vacunas BH dentro de los siguientes 7 días	No se requiere nada

* Inmunoglobulina (humana) de la Hepatitis B, dosis 0,06 mL / Kg Intramuscular. HBIG.
 † Dosis de la vacuna BH 20 µg intramuscular para adultos, 10 µg intramuscular para niños menores de 10 años. Primera dosis dentro del primer mes, segunda dosis al mes y tercera dosis a los 6 meses.
 ‡ Mediante prueba de inmuno-ensayo resultado de menos de 10 unidades de relación de la muestra, mediante inmuno-ensayo enzimático resultado negativo.

Profilaxis para niños nacidos HBsAg y para madres HBeAg positivas

La eficacia de la profilaxis con Inmunoglobulina (humana) de la Hepatitis B para niños en riesgo depende si su administración se hace el día del nacimiento. Por lo tanto, es vital la detección de madres HBsAg positivas antes del parto.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
 Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
 Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Inmunoglobulina (humana) de la Hepatitis B (0.5 ml) debe ser administrada intramuscularmente (IM) al neonato una vez este ha sido estabilizado fisiológicamente y preferiblemente dentro de las primeras 12 horas del nacimiento. La eficacia de la Inmunoglobulina (humana) de la Hepatitis B decrece marcadamente si su administración se posterga 48 horas después del nacimiento.

La inmunoglobulina (humana) de la Hepatitis B aplicada en el momento de nacer, no debe interferir con la vacuna oral de polio ni con la vacuna triple de difteria-tétano-tosferina aplicada al segundo mes de vida de un infante.

Exposición sexual con una persona HBsAg positiva

Todas las personas susceptibles a tener relaciones sexuales con una pareja que tienen infección aguda de Hepatitis B deben recibir una dosis única de inmunoglobulina (humana) de la Hepatitis B (0.60 mL/Kg) y deben empezar la vacunación en serie de la vacuna de Hepatitis B, si la profilaxis puede ser iniciada dentro de los siguientes 14 días contados a partir del último contacto sexual o si el contacto sexual continúa (ver tabla 2 abajo). Administrando la vacuna con inmunoglobulina (humana) de la Hepatitis B puede mejorar la eficacia del tratamiento a inicial después de la exposición.

Tabla 2: Recomendaciones para la profilaxis después de una exposición sexual con Hepatitis B

HBIG*		Vacuna	
Dosis	Recomendaciones	Dosis	Recomendaciones
0.06 mL /Kg IM †	Dosis única dentro de los 14 días a partir del último encuentro sexual	1.0 mL IM †	Primera dosis simultáneamente con el tratamiento β con HBIG*.

* HBIG = Inmunoglobulina (humana) de la Hepatitis B.

† IM= Intramuscular.

β La primera dosis puede ser administrada simultáneamente con las dosis de inmunoglobulina (humana) de la Hepatitis B, pero aplicada en diferente sitio; dosis subsecuentes deben ser administradas de acuerdo a lo recomendado por el tipo de vacuna.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Aplicación – Uso de la jeringa:

1-Remueva la jeringa pre-llena del empaque. Levante la jeringa desde el cilindro, no la manipule desde el émbolo.

2-Gire el émbolo en dirección de las manecillas del reloj hasta que la rosca se siente o ajuste.

3-Teniendo la precaución que la aguja de la jeringa está todavía protegida con el tapón de caucho, empuje el émbolo hacia adelante unos pocos milímetros para romper cualquier fricción entre el tapón de caucho y el cilindro de vidrio de la jeringa.

4-Quítele a la aguja el tapón que la protege y expulse las burbujas de aire. No quite este tapón sino hasta el momento de poner la inyección.

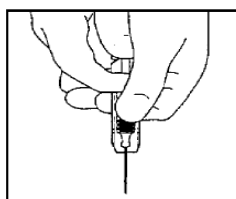
5-Proceda a hacer la aplicación de la inyección vía intramuscular.

6-Aspire antes de inyectar el líquido para confirmar que la aguja no haya pinchado una vena o arteria.

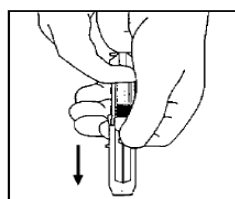
7-Inyecte el medicamento.

8-Mantenga sus manos detrás de la aguja, tome el protector con una mano y deslice este hacia adelante, hacia la aguja, hasta que esta quede completamente cubierta y encaje. Si no escucha un “click” es porque el protector no quedó bien ajustado.

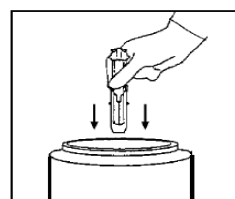
9-Para desechar apropiadamente la jeringa (con el protector) póngalo en un guardián o en un contener destinado a este fin.



A



B



C

Vía de Administración: Intramuscular.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Interacciones: No se conoce interacción de HyperHEP B[®] con otros medicamentos.

Efectos Adversos: Dolor y sensibilidad en el sitio de la inyección, puede presentarse urticaria y angioedema. Reacciones anafilácticas, aunque rara vez han sido reportadas después de inyecciones de preparaciones de inmunoglobulinas humanas.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

Código ATC: J06BB04.

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

- Evaluación Farmacológica.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Inserto allegado con el radicado de la referencia.

Mediante radicado 13038634 el interesado presenta alcance con el fin de anexar el inserto en idioma español para el producto de la referencia.

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

Composición: Cada mL de solución contiene 220 UI de Inmunoglobulina de la hepatitis B de origen humano.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Profilaxis de la Hepatitis B

El interesado debe incluir en contraindicaciones: Hipersensibilidad

Precauciones: HyperHEP B[®] No debe ser administrado por vía intravenosa debido al potencial de presentación de reacciones serias. Las inyecciones se deben aplicar vía intramuscular y una vez se hace la punción, se debe tener la precaución de retirar un poco el émbolo de la

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

jeringa antes de inyectar el producto, con el fin de tener la certeza que este no se inyectará en un vaso sanguíneo.

No se debe aplicar en la región del glúteo debido al riesgo de lesionar el nervio ciático. El paciente debe tomar la decisión, basado en el volumen de producto a administrar, de escoger el lugar de la punción.

Solo si es claramente necesario se puede administrar HyperHEP B® a una mujer embarazada.

Advertencias: Se debe administrar con precaución a pacientes con historia de reacciones alérgicas sistémicas previas después de la administración de preparaciones de Inmunoglobulina humana. En pacientes con trombocitopenia severa o algún desorden de la coagulación en lo que podría estar contraindicada la inyección intramuscular, debe ser administrado solo si el beneficio esperado sobrepasa los riesgos.

Dosificación y Grupo Etario: Exposición aguda a sangre conteniendo HBsAg¹⁵

La tabla 1 resume la profilaxis después de una exposición per-cutánea (pinchazo de agua o mordedura), ocular, o exposición mucosa-membrana con sangre, de acuerdo a la fuente de exposición y al estado de inmunización de la persona expuesta. Para una alta efectividad en la profilaxis pasiva con la Inmunoglobulina (humana) de la Hepatitis B, ésta debe ser administrada tan pronto ha ocurrido la exposición (la calidad de su protección después de 7 días de una exposición no es clara). Si se prescribe una inyección de Inmunoglobulina (humana) de la Hepatitis B después de ocurrida una exposición, una dosis de 0.6 mL/Kg de peso corporal debe aplicarse intramuscularmente preferiblemente dentro de las primeras 24 horas de ocurrida la exposición.

Tabla 1: Recomendaciones para la profilaxis de la Hepatitis B seguida de exposición per-cutánea o per-mucosa.

Persona expuesta		
Fuente	No vacunada	Vacunada

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Positivo para HBsAg	1. Inmunoglobulina (humana) de la Hepatitis B x 1, inmediatamente*	1. Test de BHs para la persona expuesta
	2. Iniciar serie de vacunas BH†	2. Si la respuesta del anticuerpo no es la adecuada ‡, inmunoglobulina (humana) de la Hepatitis B (x 1), adicionalmente una dosis de refuerzo de la vacuna BH o 2 dosis de HBIG*; una dosis inmediatamente después de la exposición y la otras dosis un mes después.
Fuente conocida (alto riesgo)	1. Iniciar serie de vacunas BH 2. Test para detectar HBsAg. Si es positivo Inmunoglobulina (humana) de la Hepatitis B x 1	1. Test de detección de HBsAg sólo si la persona expuesta no responde a la vacuna; si HBsAg es positivo, administrar Inmunoglobulina (humana) de la Hepatitis B (x 1), adicionalmente una dosis de refuerzo de la vacuna BH o 2 dosis de HBIG*; una dosis inmediatamente después de la exposición y la otras dosis un mes después.
Bajo riesgo Positivo para HBsAg	Iniciar serie de vacunas BH	No se requiere nada
Fuente no conocida	Iniciar serie de vacunas BH dentro de los siguientes 7 días	No se requiere nada

* Inmunoglobulina (humana) de la Hepatitis B, dosis 0,06 mL / Kg Intramuscular. HBIG.

† Dosis de la vacuna BH 20 µg intramuscular para adultos, 10 µg intramuscular para niños menores de 10 años. Primera dosis dentro del primer mes, segunda dosis al mes y tercera dosis a los 6 meses.

‡ Mediante prueba de inmuno-ensayo resultado de menos de 10 unidades de relación de la muestra, mediante inmuno-ensayo enzimático resultado negativo.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Profilaxis para niños nacidos HBsAg y para madres HBeAg positivas

La eficacia de la profilaxis con Inmunoglobulina (humana) de la Hepatitis B para niños en riesgo depende si su administración se hace el día del nacimiento. Por lo tanto, es vital la detección de madres HBsAg positivas antes del parto.

Inmunoglobulina (humana) de la Hepatitis B (0.5 ml) debe ser administrada intramuscularmente (IM) al neonato una vez este ha sido estabilizado fisiológicamente y preferiblemente dentro de las primeras 12 horas del nacimiento. La eficacia de la Inmunoglobulina (humana) de la Hepatitis B decrece marcadamente si su administración se posterga 48 horas después del nacimiento.

La inmunoglobulina (humana) de la Hepatitis B aplicada en el momento de nacer, no debe interferir con la vacuna oral de polio ni con la vacuna triple de difteria-tétano-tosferina aplicada al segundo mes de vida de un infante.

Exposición sexual con una persona HBsAg positiva

Todas las personas susceptibles a tener relaciones sexuales con una pareja que tienen infección aguda de Hepatitis B deben recibir una dosis única de inmunoglobulina (humana) de la Hepatitis B (0.60 mL/Kg) y deben empezar la vacunación en serie de la vacuna de Hepatitis B, si la profilaxis puede ser iniciada dentro de los siguientes 14 días contados a partir del último contacto sexual o si el contacto sexual continúa (ver tabla 2 abajo). Administrando la vacuna con inmunoglobulina (humana) de la Hepatitis B puede mejorar la eficacia del tratamiento a inicial después de la exposición.

Tabla 2: Recomendaciones para la profilaxis después de una exposición sexual con Hepatitis B

HBIG*		Vacuna	
Dosis	Recomendaciones	Dosis	Recomendaciones
0.06 mL /Kg IM †	Dosis única dentro de los 14 días a partir del último encuentro sexual	1.0 mL IM †	Primera dosis simultáneamente con el tratamiento β con HBIG*.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

* HBIG = Inmunoglobulina (humana) de la Hepatitis B.

† IM= Intramuscular.

β La primera dosis puede ser administrada simultáneamente con las dosis de inmunoglobulina (humana) de la Hepatitis B, pero aplicada en diferente sitio; dosis subsecuentes deben ser administradas de acuerdo a lo recomendado por el tipo de vacuna.

Aplicación – Uso de la jeringa:

1-Remueva la jeringa pre-llena del empaque. Levante la jeringa desde el cilindro, no la manipule desde el émbolo.

2-Gire el émbolo en dirección de las manecillas del reloj hasta que la rosca se siente o ajuste.

3-Teniendo la precaución que la aguja de la jeringa está todavía protegida con el tapón de caucho, empuje el émbolo hacia adelante unos pocos milímetros para romper cualquier fricción entre el tapón de caucho y el cilindro de vidrio de la jeringa.

4-Quítele a la aguja el tapón que la protege y expulse las burbujas de aire. No quite este tapón sino hasta el momento de poner la inyección.

5-Proceda a hacer la aplicación de la inyección vía intramuscular.

6-Aspire antes de inyectar el líquido para confirmar que la aguja no haya pinchado una vena o arteria.

7-Inyecte el medicamento.

8-Mantenga sus manos detrás de la aguja, tome el protector con una mano y deslice este hacia adelante, hacia la aguja, hasta que esta quede completamente cubierta y encaje. Si no escucha un “click” es porque el protector no quedó bien ajustado.

9-Para desechar apropiadamente la jeringa (con el protector) póngalo en un guardián o en un contenedor destinado a este fin.

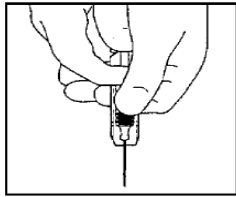
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



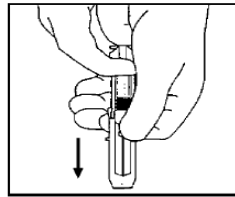
EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



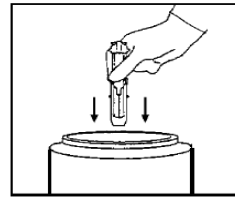
**PROSPERIDAD
PARA TODOS**



A



B



C

Vía de Administración: Intramuscular.

Interacciones: No se conoce interacción de HyperHEP B[®] con otros medicamentos.

Efectos Adversos: Dolor y sensibilidad en el sitio de la inyección, puede presentarse urticaria y angioedema. Reacciones anafilácticas, aunque rara vez han sido reportadas después de inyecciones de preparaciones de inmunoglobulinas humanas.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

Código ATC: J06BB04.

Norma Farmacológica: 18.2.0.0.N10

Asimismo, la Sala considera que el interesado debe ajustar las contraindicaciones en el inserto y reenviar el documento para su revisión.

La Sala recomienda retirar de la norma 18.2.0.0.N10 la concentración de 217 UI de Inmunoglobulina de la hepatitis B de origen humano/ mL

3.1.3.4. TIDECRON[®] 100 mg/10 mL

Expediente : 20027882

Radicado : 13031614

Fecha : 2013/04/22

Interesado : Industrial Farmacéutica Unión de Vértices de Tecnofarma

Composición: Cada mL de solución contiene 10 mg de rituximab.

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Indicaciones: Rituximab está indicado en el tratamiento de:

1. Linfomas no Hodgkin (LNH):

- Como monoterapia en linfomas foliculares de bajo grado en recaída o refractarios
- Como tratamiento de primera línea combinado con quimioterápicos: ciclofosfamida, vincristina y prednisona (CVP)
- Como monoterapia en pacientes con enfermedad estable o de bajo grado, después de que el paciente haya recibido el esquema CVP como primera línea.
- Como tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfomas foliculares de bajo grado en recaída o refractarios que respondieron a la quimioterapia de inducción combinada o no con rituximab
- Como terapia combinada con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona o prednisolona (CHOP) u otro régimen basado en antraciclinas para el tratamiento de LNH difusos de células gigantes CD20 positivas.

2. Leucemia linfocítica crónica

- En terapia combinada con quimioterapéuticos como tratamiento de primera línea

3. Artritis reumatoide

- En combinación con metotrexate para el tratamiento de pacientes con enfermedad activa de moderada a severa que no han tenido una respuesta adecuada a drogas modificadoras de la enfermedad, incluido inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes de este producto o las proteínas murinas.

Infecciones severas, activas.

Insuficiencia cardiaca severa (NYHA, clase IV) o enfermedad cardiaca no controlada severa.

Dosis:

Linfoma no Hodgkin folicular: La dosis recomendada de rituximab utilizada como monoterapia para pacientes adultos es de 375 mg/m² de superficie

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

corporal, administrada en forma de infusión intravenosa 1 vez por semana durante 4 semanas.

La dosis recomendada de rituximab utilizada en esquemas combinados para pacientes adultos es de 375 mg/m² de superficie corporal durante 8 ciclos (21 días/ciclo), administrada en el día 1 de cada ciclo de quimioterapia después de la administración IV del componente de glucocorticoide de CVP.

Retratamiento tras la recaída en linfoma no Hodgkin: Los pacientes que respondieron a rituximab inicialmente, pueden ser tratados nuevamente con rituximab a una dosis de 375 mg/m² de superficie corporal, administrada en infusión IV una vez por semana durante 4 semanas.

Tratamiento de mantenimiento: Los pacientes que respondieron a la terapia de inducción pueden recibir tratamiento de mantenimiento con rituximab a 375 mg/m² de superficie corporal una vez cada 3 meses hasta progresión de la enfermedad o durante un período máximo de dos años.

Linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes: Deberá utilizarse Rituximab en combinación con quimioterapia CHOP. La dosis recomendada es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrada el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, durante 8 ciclos, después de la administración IV del componente glucocorticoide de CHOP

Leucemia linfática crónica: La dosis recomendada de rituximab en combinación con quimioterapia para pacientes no tratados previamente, o que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo es de 375 mg/m² de superficie corporal administrada en el día 0 del primer ciclo de tratamiento seguido de 500 mg/m² de superficie corporal administrada el día 1 de los siguientes ciclos hasta llegar a 6 ciclos en total. La quimioterapia debe ser administrada después de la perfusión de Rituximab.

Artritis reumatoidea: Los pacientes con artritis reumatoide deberán recibir tratamiento con 100 mg de metilprednisolona por vía intravenosa treinta minutos antes de rituximab para disminuir la tasa y severidad de reacciones adversas agudas secundarias a la infusión. La dosis recomendada de rituximab es 1000 mg en infusión intravenosa, seguida de una segunda infusión intravenosa de 1000 mg dos semanas más tarde.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la reconsideración del concepto emitido en

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

el Acta No. 18 de 2012 numeral 3.1.1.1, con respecto a la evaluación farmacológica del producto de la referencia, para lo cual allega y actualiza la información de seguridad y eficacia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que mediante Acta 18 de 2013, numeral 3.1.1.1., se recomendó negar el producto de la referencia y de acuerdo con la normatividad sanitaria vigente, solo procede ante su solicitud el recurso de reposición ante la resolución que se emita con éste concepto.

3.1.3.5. BACILLUS LICHENIFORMIS

Expediente : 20054592
Radicado : 13031775 / 2012123523 / 2013049006
Fecha : 2013/04/24 y 2013/05/08
Interesado : BCN Medical S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 0.25 g de *Bacillus licheniformis*.

Forma farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones: Tratamiento de enteritis aguda y crónica y diarrea causada por hongos y bacterias. También para la recuperación de la flora bacteriana intestinal, alterada durante el curso de un tratamiento con agentes antibióticos.

Contraindicaciones: No reportadas.

Precauciones y Advertencias: No reportadas.

Dosificación y Grupo etario:

Adultos: 1 a 2 capsulas 3 veces al día, para la primera dosis la dosificación debe ser doble.

Niños: 1 capsula 3 veces al día, para la primera dosis la dosificación debe ser doble.

Vía de administración: Oral.

Interacciones: No reportadas.

Efectos Adversos: No reportadas

Condición de Venta: Bajo fórmula médica.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 03 de 2013, numeral 3.1.3.13, con el fin de continuar con el trámite de evaluación Farmacológica del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia, por cuanto el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2013, numeral 3.1.3.13., teniendo en cuenta que los estudios clínicos presentados son insuficientes e inadecuados para sustentar las indicaciones propuestas.

3.1.3.6. INSULINA ISÓFANA HUMANA SUSPENSIÓN

Expediente : 20061253
Radicado : 2013042371
Fecha : 2013/04/24
Interesado : Elixym Biopharmaceutical S.A.S.
Fabricante : Wockhardt Limited.

Composición: Cada mL contiene 100 UI de insulina isófana humana.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable.

Indicaciones: La suspensión de insulina isófana está indicada para

- El tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1
- El tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que no están adecuadamente controlados con dieta y / o antidiabéticos
- Para la estabilización inicial de la diabetes mellitus: a) con ketoacidosis diabética, b) con el síndrome hiperosmolar no cetónico, c) durante períodos de estrés, tales como: i) infecciones graves, ii) cirugía mayor.
- El tratamiento de la diabetes gestacional.

Contraindicaciones: El medicamento está contraindicado en hipoglucemia y en la hipersensibilidad a la insulina o cualquier otro componente de la formulación.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Precauciones: Embarazo: no hay restricciones en el uso de insulina durante el embarazo ya que la insulina no atraviesa la barrera placentaria. Estudios publicados acerca de insulinas humanas sugieren que una optimización en el control general de los niveles de glucosa, incluyendo control post prandial, antes de la concepción y durante el embarazo produce un mejor desenlace para el feto

No hay restricciones en el uso de insulina para madres lactantes ya que el tratamiento con insulina a la madre no presenta ningún riesgo para el bebé. Sin embargo, se debe tener precaución y la dosis de insulina puede ser reducida Como resultado de la hipoglicemia puede afectarse la capacidad de los pacientes para concentrarse y reaccionar. Esto puede constituir un riesgo cuando estas capacidades son de especial importancia. Se le aconseja, entonces, evitar la hipoglicemia mientras conduce. Esto es de especial importancia en pacientes que tienen una consciencia reducida de los signos de advertencia de hipoglicemia o tienen episodios frecuentes de hipoglicemia.

Advertencias: La insulina Isófana no se debe mezclar con cualquier otro tipo de insulina.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis de la suspensión de insulina isófana humana es definida por su médico, teniendo en cuenta las necesidades del paciente. Es importante usar una jeringa que esté marcada con dosis deseada, por ejemplo U-40 o U-100. El no uso de una jeringa adecuada puede conducir a un error en la dosis causando problemas serios como hipoglicemia o hiperglicemias severas.

El rango medio de requerimiento total diario de insulina para el mantenimiento de las gamas de diabetes tipo 1 entre 0,5 y 1,0 UI / kg / día. Más allá, con existencia de resistencia a la insulina, el requerimiento de insulina puede ser sustancialmente mayor. En pacientes con diabetes tipo 2, los requerimientos de insulina son bajos, aproximadamente 0,3 a 0,6 UI / kg / día.

Vía de Administración: Subcutánea.

Interacciones: Los requerimientos de insulina pueden verse aumentados por el uso de medicaciones con efecto hiperglicémico tales como corticoesteroides, isoniacida, algunos fármacos reductores de los lípidos (por ejemplo niacina), estrógenos, anticonceptivos orales, fenotiacinas y terapias de remplazo tiroideo. Los requerimientos de insulina pueden verse disminuidos en la presencia de fármacos con actividad hipoglicemiante tales como agentes hipoglicemiantes orales, salicilatos, antibióticos del tipo sulfa, ciertos

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

antidepresivos (inhibidores de la mono amino oxidasa), ciertos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores beta adrenérgicos, inhibidores de la función pancreática (por ejemplo octreotide), y alcohol. Los bloqueadores β adrenérgicos pueden enmascarar los síntomas de hipoglicemia en algunos pacientes.

Disfunción renal: Los requerimientos de insulina pueden ser reducidos en pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática: aunque una función hepática afectada no afecta la absorción o la disposición de la suspensión de insulina isófana, pueden ser necesarios un monitoreo cuidadoso de la glucosa y ajuste de la dosis.

Efectos Adversos: Los efectos adversos más comúnmente vistos con el uso de la suspensión de insulina isófana son:

- Hipoglicemia
- Edema
- Alergia a la insulina
- Lipoatrofia o lipodistrofia
- Resistencia a la insulina

Condición de Venta: Con prescripción facultativa.

Código ATC: A10A C01.

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

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

Composición: Cada mL contiene 100 UI de insulina isófana humana.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable.

Indicaciones: La suspensión de insulina isófana está indicada para

- El tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1
- El tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que no están adecuadamente controlados con dieta y / o antidiabéticos

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Para la estabilización inicial de la diabetes mellitus: a) con ketoacidosis diabética, b) con el síndrome hiperosmolar no cetónico, c) durante períodos de estrés, tales como: i) infecciones graves, ii) cirugía mayor.
- El tratamiento de la diabetes gestacional.

Contraindicaciones: El medicamento está contraindicado en hipoglucemia y en la hipersensibilidad a la insulina o cualquier otro componente de la formulación.

Precauciones: Embarazo: no hay restricciones en el uso de insulina durante el embarazo ya que la insulina no atraviesa la barrera placentaria. Estudios publicados acerca de insulinas humanas sugieren que una optimización en el control general de los niveles de glucosa, incluyendo control post prandial, antes de la concepción y durante el embarazo produce un mejor desenlace para el feto.

No hay restricciones en el uso de insulina para madres lactantes ya que el tratamiento con insulina a la madre no presenta ningún riesgo para el bebé. Sin embargo, se debe tener precaución y la dosis de insulina puede ser reducida.

Como resultado de la hipoglicemia puede afectarse la capacidad de los pacientes para concentrarse y reaccionar. Esto puede constituir un riesgo cuando estas capacidades son de especial importancia. Se le aconseja, entonces, evitar la hipoglicemia mientras conduce. Esto es de especial importancia en pacientes que tienen una consciencia reducida de los signos de advertencia de hipoglicemia o tienen episodios frecuentes de hipoglicemia.

Advertencias: La insulina Isófana no se debe mezclar con cualquier otro tipo de insulina.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis de la suspensión de insulina isófana humana es definida por su médico, teniendo en cuenta las necesidades del paciente. Es importante usar una jeringa que esté marcada con dosis deseada, por ejemplo U-40 o U-100. El no uso de una jeringa adecuada puede conducir a un error en la dosis causando problemas serios como hipoglicemia o hiperglicemias severas.

El rango medio de requerimiento total diario de insulina para el mantenimiento de las gamas de diabetes tipo 1 entre 0,5 y 1,0 UI / kg / día. Más allá, con existencia de resistencia a la insulina, el requerimiento de

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

insulina puede ser sustancialmente mayor. En pacientes con diabetes tipo 2, los requerimientos de insulina son bajos, aproximadamente 0,3 a 0,6 UI / kg / día.

Vía de Administración: Subcutánea.

Interacciones: Los requerimientos de insulina pueden verse aumentados por el uso de medicaciones con efecto hiperglicémico tales como corticoesteroides, isoniacida, algunos fármacos reductores de los lípidos (por ejemplo niacina), estrógenos, anticonceptivos orales, fenotiacinas y terapias de remplazo tiroideo. Los requerimientos de insulina pueden verse disminuidos en la presencia de fármacos con actividad hipoglicemiante tales como agentes hipoglicemiantes orales, salicilatos, antibióticos del tipo sulfa, ciertos antidepresivos (inhibidores de la mono amino oxidasa), ciertos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores beta adrenérgicos, inhibidores de la función pancreática (por ejemplo octreotide), y alcohol. Los bloqueadores β adrenérgicos pueden enmascarar los síntomas de hipoglicemia en algunos pacientes.

Disfunción renal: Los requerimientos de insulina pueden ser reducidos en pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática: aunque una función hepática afectada no afecta la absorción o la disposición de la suspensión de insulina isófana, pueden ser necesarios un monitoreo cuidadoso de la glucosa y ajuste de la dosis.

Efectos Adversos: Los efectos adversos más comúnmente vistos con el uso de la suspensión de insulina isófana son:

- Hipoglicemia
- Edema
- Alergia a la insulina
- Lipoatrofia o lipodistrofia
- Resistencia a la insulina

Condición de Venta: Con prescripción facultativa.

Código ATC: A10A C01.

Norma Farmacológica: 8.2.3.0.N10

3.1.3.7. SOLUCIÓN DE INSULINA HUMANA RECOMBINANTE

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Expediente : 20061250
Radicado : 2013042358
Fecha : 2013/04/24
Interesado : Elixym Biopharmaceutical S.A.S.
Fabricante : Wockhardt Limited.

Composición: Cada mL contiene 100 UI de insulina humana recombinante.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: La suspensión de insulina isófana está indicada para

- El tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1
- El tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que no están adecuadamente controlados con dieta y / o antidiabéticos
- Para la estabilización inicial de la diabetes mellitus: a) con ketoacidosis diabética, b) con el síndrome hiperosmolar no cetónico, c) durante períodos de estrés, tales como: i) infecciones graves, ii) cirugía mayor.
- El tratamiento de la diabetes gestacional.

Contraindicaciones: El medicamento está contraindicado en hipoglucemia y en la hipersensibilidad a la insulina o cualquier otro componente de la formulación.

Precauciones: Embarazo: no hay restricciones en el uso de insulina durante el embarazo ya que la insulina no atraviesa la barrera placentaria. Estudios publicados acerca de insulinas humanas sugieren que una optimización en el control general de los niveles de glucosa, incluyendo control post prandial, antes de la concepción y durante el embarazo produce un mejor desenlace para el feto

No hay restricciones en el uso de insulina para madres lactantes ya que el tratamiento con insulina a la madre no presenta ningún riesgo para el bebé. Sin embargo, se debe tener precaución y la dosis de insulina puede ser reducida Como resultado de la hipoglucemia puede afectarse la capacidad de los pacientes para concentrarse y reaccionar. Esto puede constituir un riesgo cuando estas capacidades son de especial importancia. Se le aconseja, entonces, evitar la hipoglucemia mientras conduce. Esto es de especial importancia en pacientes que tienen una consciencia reducida de los signos de advertencia de hipoglucemia o tienen episodios frecuentes de hipoglucemia.

Advertencias: No Informa.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Dosificación y Grupo Etario: La dosis de la suspensión de insulina humana es definida por su médico, teniendo en cuenta las necesidades del paciente. Es importante usar una jeringa que esté marcada con dosis deseada, por ejemplo U-40 o U-100. El no uso de una jeringa adecuada puede conducir a un error en la dosis causando problemas serios como hipoglicemia o hiperglicemias severas.

El rango medio de requerimiento total diario de insulina para el mantenimiento de las gamas de diabetes tipo 1 entre 0,5 y 1,0 UI / kg / día. Más allá, con existencia de resistencia a la insulina, el requerimiento de insulina puede ser sustancialmente mayor. En pacientes con diabetes tipo 2, los requerimientos de insulina son bajos, aproximadamente 0,3 a 0,6 UI / kg / día.

Vía de Administración: Subcutánea, intramuscular o intravenosa.

Interacciones: Los requerimientos de insulina pueden verse aumentados por el uso de medicaciones con efecto hiperglicémico tales como corticoesteroides, isoniacida, algunos fármacos reductores de los lípidos (por ejemplo niacina), estrógenos, anticonceptivos orales, fenotiacinas y terapias de remplazo tiroideo. Los requerimientos de insulina pueden verse disminuidos en la presencia de fármacos con actividad hipoglicemiante tales como agentes hipoglicemiantes orales, salicilatos, antibióticos del tipo sulfa, ciertos antidepresivos (inhibidores de la mono amino oxidasa), ciertos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores beta adrenérgicos, inhibidores de la función pancreática (por ejemplo octreotide), y alcohol. Los bloqueadores β adrenérgicos pueden enmascarar los síntomas de hipoglicemia en algunos pacientes.

Disfunción renal: Los requerimientos de insulina pueden ser reducidos en pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática: aunque una función hepática afectada no afecta la absorción o la disposición de la suspensión de insulina isófana, pueden ser necesarios un monitoreo cuidadoso de la glucosa y ajuste de la dosis.

Efectos Adversos: Los efectos adversos más comúnmente vistos con el uso de la suspensión de insulina isófana son:

- Hipoglicemia
- Edema
- Alergia a la insulina
- Lipoatrofia o lipodistrofia
- Resistencia a la insulina.

Condición de Venta: Con prescripción facultativa.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Código ATC: A10B01.

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

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

Composición: Cada mL contiene 100 UI de insulina humana recombinante.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: La suspensión de insulina isófana está indicada para

- El tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1
- El tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que no están adecuadamente controlados con dieta y / o antidiabéticos
- Para la estabilización inicial de la diabetes mellitus: a) con ketoacidosis diabética, b) con el síndrome hiperosmolar no cetónico, c) durante períodos de estrés, tales como: i) infecciones graves, ii) cirugía mayor.
- El tratamiento de la diabetes gestacional.

Contraindicaciones: El medicamento está contraindicado en hipoglucemia y en la hipersensibilidad a la insulina o cualquier otro componente de la formulación.

Precauciones: Embarazo: no hay restricciones en el uso de insulina durante el embarazo ya que la insulina no atraviesa la barrera placentaria. Estudios publicados acerca de insulinas humanas sugieren que una optimización en el control general de los niveles de glucosa, incluyendo control post prandial, antes de la concepción y durante el embarazo produce un mejor desenlace para el feto.

No hay restricciones en el uso de insulina para madres lactantes ya que el tratamiento con insulina a la madre no presenta ningún riesgo para el bebé. Sin embargo, se debe tener precaución y la dosis de insulina puede ser reducida

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Como resultado de la hipoglicemia puede afectarse la capacidad de los pacientes para concentrarse y reaccionar. Esto puede constituir un riesgo cuando estas capacidades son de especial importancia. Se le aconseja, entonces, evitar la hipoglicemia mientras conduce. Esto es de especial importancia en pacientes que tienen una consciencia reducida de los signos de advertencia de hipoglicemia o tienen episodios frecuentes de hipoglicemia.

Advertencias: No Informa.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis de la suspensión de insulina humana es definida por su médico, teniendo en cuenta las necesidades del paciente. Es importante usar una jeringa que esté marcada con dosis deseada, por ejemplo U-40 o U-100. El no uso de una jeringa adecuada puede conducir a un error en la dosis causando problemas serios como hipoglicemia o hiperglicemias severas.

El rango medio de requerimiento total diario de insulina para el mantenimiento de las gamas de diabetes tipo 1 entre 0,5 y 1,0 UI / kg / día. Más allá, con existencia de resistencia a la insulina, el requerimiento de insulina puede ser sustancialmente mayor. En pacientes con diabetes tipo 2, los requerimientos de insulina son bajos, aproximadamente 0,3 a 0,6 UI / kg / día.

Vía de Administración: Subcutánea, intramuscular o intravenosa.

Interacciones: Los requerimientos de insulina pueden verse aumentados por el uso de medicaciones con efecto hiperglicémico tales como corticoesteroides, isoniacida, algunos fármacos reductores de los lípidos (por ejemplo niacina), estrógenos, anticonceptivos orales, fenotiacinas y terapias de remplazo tiroideo. Los requerimientos de insulina pueden verse disminuidos en la presencia de fármacos con actividad hipoglicemiante tales como agentes hipoglicemiantes orales, salicilatos, antibióticos del tipo sulfa, ciertos antidepresivos (inhibidores de la mono amino oxidasa), ciertos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores beta adrenérgicos, inhibidores de la función pancreática (por ejemplo octreotide), y alcohol. Los bloqueadores β adrenérgicos pueden enmascarar los síntomas de hipoglicemia en algunos pacientes.

Disfunción renal: Los requerimientos de insulina pueden ser reducidos en pacientes con disfunción renal.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Disfunción hepática: aunque una función hepática afectada no afecta la absorción o la disposición de la suspensión de insulina isófana, pueden ser necesarios un monitoreo cuidadoso de la glucosa y ajuste de la dosis.

Efectos Adversos: Los efectos adversos más comúnmente vistos con el uso de la suspensión de insulina isófana son:

- **Hipoglicemia**
- **Edema**
- **Alergia a la insulina**
- **Lipoatrofia o lipodistrofia**
- **Resistencia a la insulina.**

Condición de Venta: Con prescripción facultativa.

Norma Farmacológica: 8.2.3.0.N10

Código ATC: A10B01.

3.1.3.8. JETREA® 0.5 mg /0.2 mL CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20061293
Radicado : 2013042767
Fecha : 2013/04/24
Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A.
Fabricante : Patheon Uk Limited.

Composición: Cada vial contiene 0.5 mg de Ocriplasma.

Forma farmacéutica: concentrado para solución inyectable.

Indicaciones: Está indicado en adultos para el tratamiento de la tracción vitreomacular (TVM), incluidos los casos en que ésta se presenta asociada a un agujero macular de diámetro menor o igual a 400 micrones.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al ingrediente activo a cualquiera de sus componentes, infecciones oculares o perioculares o sospecha de ellas.

Precauciones: Otras advertencias y precauciones

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Jetrea cuando se administra en ambos ojos simultáneamente. Por tanto, no se recomienda la administración en ambos ojos simultáneamente. No se ha estudiado adecuadamente la administración repetida de Jetrea® en el mismo ojo, de modo que no se aconseja llevarla a cabo.

No se dispone de datos clínicos del uso concomitante de ocriplasma con inhibidores del VEGF.

No se han realizado estudios con Jetrea en pacientes que presenten agujeros maculares de gran diámetro (> 400 micrones), miopía elevada (corrección esférica > 8 dioptrías o longitud axial > 28 mm), afaquia, antecedentes de desprendimiento de retina regmatógeno, inestabilidad de la zónula del cristalino, cirugía ocular o inyección intraocular recientes (incluido el tratamiento con láser), retinopatía diabética proliferativa, retinopatías isquémicas, oclusiones de la vena retiniana, degeneración macular asociada a la edad (DMAE) exudativa y hemorragia vítrea. El tratamiento no está recomendado para este tipo de pacientes.

No se puede descartar el potencial de subluxación o facodonesis del cristalino. Se dispone de escasa experiencia en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa o que tengan antecedentes de uveítis (incluida la inflamación grave activa) o traumatismo ocular significativo, por lo que se debe actuar con precaución a la hora de tratar a estos pacientes.

El efecto de ocriplasma (especialmente en la inducción de resolución de adherencia vitreomacular o en causar desprendimiento del vítreo posterior [DVP] total) se reduce en sujetos con membrana epirretiniana (MER) o un diámetro de AVM > 1.500 micrones.

Debido a un incremento potencial de las fuerzas de tracción, existe un riesgo de aparición de agujeros maculares nuevos o agrandados.

Existe el riesgo de una pérdida significativa, aunque transitoria, de la agudeza visual durante la primera semana tras la inyección. Los pacientes se deben controlar adecuadamente.

Embarazo:

No hay datos relativos al uso de Jetrea en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción. Se espera que, tras la inyección intravítrea, la exposición sistémica a Jetrea sea muy baja. Jetrea no debe utilizarse durante el embarazo, a no ser que el beneficio clínico supere los posibles riesgos.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Lactancia:

Se desconoce si Jetrea se excreta en la leche materna. Jetrea no debe utilizarse durante la lactancia, a no ser que el beneficio clínico supere los posibles riesgos.

Fertilidad:

No hay datos relativos al efecto que pueda ejercer Jetrea en la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La inyección intravítrea de Jetrea puede ir seguida de alteraciones visuales transitorias. En estos casos, los pacientes no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que se hayan resuelto dichas alteraciones visuales.

Sobredosis:

Se dispone de escasa información clínica relativa a los efectos causados por una sobredosis de Jetrea. Se ha notificado un caso de sobredosis accidental de 0,250 mg de ocriplasma (el doble de la dosis recomendada). El paciente sufrió una disminución en la BCVA de 21 letras ETDRS con respecto al momento inicial, que al final del estudio volvió a niveles de un máximo de 9 letras de diferencia con respecto al momento inicial. Asimismo, el paciente experimentó hiperemia conjuntival, inflamación ocular y miosis, todas ellas de intensidad leve, que se resolvieron con el empleo de colirio con corticosteroides.

En caso de sobredosis, se recomienda realizar un seguimiento intensivo. En caso de presentarse una reacción adversa, ésta debe tratarse de acuerdo a la práctica médica habitual.

Precauciones especiales de conservación:

Conservar en congelador (-20°C ± 5°C). Si el producto se ve expuesto a temperaturas superiores durante el período de conservación, debe desecharse el vial.

Después de la dilución:

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. El vial y toda parte de la solución diluida que haya quedado sin utilizar deben desecharse tras un único uso.

Advertencias: Monitoreo Post-Inyección:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Jetrea se administra por inyección intravítrea. Las inyecciones intravítreas se han asociado con inflamación o infección intraocular, hemorragia intraocular y aumento de presión intraocular (PIO).

Deben emplearse siempre técnicas de inyección apropiadas y en condiciones asépticas. Posteriormente a la inyección intravítrea, debe realizarse un seguimiento de los pacientes con el fin de detectar cualquier efecto adverso tales como (pero no limitados a) inflamación/infección intraocular y elevación de la PIO. Dentro de 60 minutos después de la inyección de Jetreatm se han observado aumentos transitorios de la PIO con resultado de ceguera temporal y falta de riego del nervio óptico. Los controles para detectar elevaciones de la PIO pueden consistir en comprobar el riego sanguíneo de la cabeza del nervio óptico inmediatamente después de la inyección, junto con la realización de una tonometría dentro de los 30 minutos siguientes a la inyección. Puede evaluarse la presencia de inflamación/infección intraocular llevando a cabo una biomicroscopía entre 2 y 7 días después de la inyección. Debe instruirse al paciente que notifique inmediatamente si experimenta síntomas que sugieran la existencia de inflamación/infección intraocular, o cualquier otro síntoma visual u ocular. Si ocurre alguno de los acontecimientos mencionados anteriormente, se debe tratar al paciente siguiendo la práctica médica habitual.

Dosificación y Grupo Etario: Jetrea debe ser preparado y administrado por un oftalmólogo calificado que tenga experiencia en inyecciones intravítreas.

El diagnóstico de tracción vitreomacular (TVM) debe realizarse considerando un cuadro clínico completo incluyendo historial del paciente, examen clínico e investigación utilizando pruebas de diagnóstico actualmente reconocidas, tal como tomografía de coherencia óptica (TCO).

Posología:

La dosis recomendada es de 0,125 mg (0,1 ml de solución diluida) administrada una sola vez, como dosis única, mediante inyección intravítrea en el ojo afectado. Cada vial debe usarse solo en una ocasión y para el tratamiento de un único ojo. No se recomienda el tratamiento con Jetreatm en el otro ojo simultáneamente o dentro de los 7 días siguientes a la inyección inicial con el fin de controlar la evolución tras la inyección, incluido el potencial de disminución de la visión en el ojo inyectado. No se recomienda la administración repetida en el mismo ojo. Para consultar las instrucciones de seguimiento posterior a la inyección.

Poblaciones especiales:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Insuficiencia renal:

No se han realizado estudios específicos con Jetrea en pacientes con insuficiencia renal. No se prevé la necesidad de ajustar la dosis ni de tener en cuenta otras consideraciones especiales en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática:

No se han realizado estudios específicos con Jetrea en pacientes con insuficiencia hepática. No se prevé la necesidad de ajustar la dosis ni de tener en cuenta otras consideraciones especiales en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada:

Se han realizado estudios clínicos en población de edad avanzada. En estos pacientes, no resulta necesario ajustar la dosis.

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Jetrea para el tratamiento de la tracción vitreomacular (TVM) en la población pediátrica, incluidos los casos en que ésta se presenta asociada a un agujero macular de diámetro menor o igual a 400 micrones. No se dispone de datos.

Etnia:

La experiencia es limitada en grupos distintos a los Caucásicos.

Forma de administración:

Vial de un solo uso únicamente para vía intravítrea.

En el preoperatorio pueden administrarse colirios antibióticos según criterio del oftalmólogo.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento:

El procedimiento de inyección intravítrea debe llevarse a cabo en condiciones asépticas controladas, que incluyen la desinfección quirúrgica de las manos, el uso de guantes estériles, un campo estéril, un espéculo palpebral (o equivalente) estéril y la disponibilidad (en caso de ser necesario) de una paracentesis estéril. Antes de la inyección se debe desinfectar la piel de la zona periocular, párpado y superficie ocular, y se debe administrar una cantidad adecuada de anestesia y de antimicrobiano tópico de amplio espectro de acuerdo con la práctica médica habitual.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver inserto.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

La aguja de inyección debe insertarse a 3,5 - 4,0 mm posteriormente al limbo y dirigirse hacia el centro de la cavidad vítrea evitando el meridiano horizontal. El volumen de inyección de 0,1 ml se libera entonces en la parte media del vítreo.

Vía de Administración: Inyección Intravítrea.

Interacciones: No se han realizado estudios específicos de interacciones. Ocriplasma es una enzima proteolítica con actividad tipo serina-proteasa que podría estar presente en el ojo durante varios días tras la inyección intravítrea.

La administración de otro medicamento en el mismo ojo, en un intervalo de tiempo corto, puede afectar la actividad de ambos medicamentos y por ello esta práctica no está recomendada.

No se prevén interacciones sistémicas

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto con una solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) diluyente estéril, sin conservantes y sin tamponar.

Efectos Adversos: Resumen del perfil de seguridad:

Se ha tratado a más de 800 pacientes con una inyección intravítrea de Jetrea, de los cuales más de 570 pacientes recibieron tratamiento con la dosis recomendada de 0,125 mg.

Todas las reacciones adversas fueron oculares. Las notificadas con mayor frecuencia, fueron la presencia de células flotantes en el vítreo, dolor ocular y ftopsia, así como hemorragia conjuntival derivada del procedimiento de inyección. La mayoría de las reacciones adversas se presentaron en la primera semana posterior a la inyección. La mayoría de estas reacciones fueron no graves, de intensidad leve y se resolvieron en un período de entre 2 y 3 semanas.

La incidencia de reacciones adversas graves que se observaron en todos los estudios clínicos fue del 2,2% en pacientes tratados con Jetrea y del 2,4% en pacientes control.

Tabla de reacciones adversas

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

En la tabla que figura a continuación se resumen las reacciones adversas que ocurrieron en estudios clínicos con una posibilidad razonable de causalidad con el procedimiento de inyección o con Jetrea.

Esta lista de reacciones se presenta de acuerdo a lo estipulado en el sistema de clasificación de órganos del sistema MedDRA y a su frecuencia, empleando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se disponen de mayor a menor importancia clínica.

Trastornos Oculares

Muy frecuentes:

Células flotantes en el vítreo, dolor ocular, hemorragia conjuntival

Frecuentes:

Agudeza visual disminuida*, alteración visual, visión borrosa, hemorragia retiniana, hemorragia del vítreo, desgarro retiniano*, desprendimiento de retina*, presión intraocular aumentada, agujero macular*, degeneración macular, degeneración retiniana, edema macular, edema retiniano, epitelopatía pigmentaria de la retina, metamorfopsia, adherencias vítreas*, edema conjuntival, edema palpebral, vitritis, células en la cámara anterior, brote (flare) de cámara anterior, iritis, fotopsia, hiperemia de la conjuntiva, hiperemia ocular, desprendimiento del cuerpo vítreo, retinograma anormal*, irritación ocular, ojo seco, sensación de cuerpo extraño en los ojos, prurito en el ojo, molestia ocular, fotofobia, cromatopsia*

Poco frecuentes:

Ceguera transitoria, subluxación del cristalino*, escotoma, defecto del campo visual, diplopía, hifema, miosis, pupilas desiguales, abrasión corneal, inflamación de cámara anterior, inflamación ocular, irritación conjuntival

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Agudeza visual disminuida

En los estudios pivotaes de fase III controlados con placebo, el 7,7% de pacientes con Jetrea y el 1,6% de los pacientes con placebo sufrieron una disminución transitoria aguda en la agudeza visual mejor corregida (BCVA) ≥ 2 líneas (≥ 10 letras ETDRS) durante la primera semana tras la inyección sin explicación alternativa para el cambio. Las disminuciones de la agudeza visual

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

fueron generalmente reversibles dentro de 2 semanas sin necesidad de intervención.

Cromatopsia:

Se ha notificado discromatopsia (descrita generalmente como visión amarillenta) como una reacción adversa frecuente en pacientes a los que se les inyectó Jetrea. La mayoría de efectos fueron no graves, leves y generalmente se resolvieron espontáneamente. El tiempo medio de resolución fue de 3 meses.

Retinograma anormal:

En pacientes a los que se les inyectó Jetreatm se ha notificado como una reacción adversa frecuente la existencia de cambios electrorretinográficos (ERG) consistentes en una disminución de la amplitud de las ondas a y b; en la mayoría de casos también se notificó discromatopsia. En aproximadamente la mitad de los casos, los cambios ERG se habían resuelto en el momento de realizar la última consulta de seguimiento. El tiempo medio de resolución fue de 6 meses. Estos cambios en el ERG no fueron predictivos de la aparición de resultados negativos en lo referido a la agudeza visual.

Roturas retinianas (desgarros y desprendimiento):

En los estudios pivotaes de fase III controlados con placebo, se notificaron roturas retinianas (desgarros y desprendimiento) en el 1,9% de los pacientes a los que se les había inyectado Jetrea, frente a un 4,3% de los que se les había inyectado placebo. La mayoría de estos acontecimientos tuvieron lugar durante la vitrectomía o después de ella en ambos grupos. La incidencia de desprendimiento de retina antes de la vitrectomía fue del 0,4% en el grupo de Jetreatm y en ningún paciente del grupo placebo, mientras que la incidencia de desgarros retinianos (sin desprendimiento) que se produjeron antes de la vitrectomía fue del 0,2% en el grupo de Jetreatm y del 0,5% en el grupo placebo.

Agujero macular:

En los estudios pivotaes de fase III controlados con placebo, se notificaron casos de reaparición o empeoramiento de agujero macular en el 6,7% de la totalidad de los pacientes a los que se les inyectó Jetrea, frente a un 9,6% de los pacientes a los que se les había administrado una inyección de placebo. Aunque en los estudios pivotaes de fase III controlados con placebo, Jetrea ha mostrado ser útil en la inducción de cierre de los agujeros maculares asociados con la tracción vitreomacular, en algunos casos se ha observado un incremento de tracción con posterior progresión o desarrollo de un nuevo agujero macular.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

El desarrollo de estos acontecimientos forma parte de la progresión natural de la enfermedad; sin embargo, resulta plausible que en algunos casos la ocriplasma contribuyese a ellos debido a su mecanismo de acción.

Adherencias vítreas:

En los estudios pivotaes de fase III controlados con placebo, se notificaron casos de empeoramiento de adherencia o tracción vitreomacular, en el 1,5% de la totalidad de los pacientes a los que se les inyectó Jetrea frente a un 1,1% correspondiente a los individuos a los que se les había administrado una inyección de placebo. El desarrollo de estos acontecimientos forma parte de la progresión natural de la enfermedad; sin embargo, resulta plausible que en algunos casos la ocriplasma contribuyese a ellos debido a su mecanismo de acción.

Subluxación/facodonesis del cristalino:

Se notificó un caso de subluxación/facodonesis del cristalino en ensayos clínicos en adultos que parece hallarse posiblemente relacionado con el tratamiento con Jetrea. En un estudio pediátrico de evaluación de Jetrea como tratamiento coadyuvante a la vitrectomía, se notificó un caso de subluxación en un bebé prematuro al que se administró una única inyección intravítrea de 0,175 mg de Jetrea. En 3 especies animales se observó subluxación del cristalino con concentraciones de ocriplasma superiores a la concentración clínica propuesta.

A causa de la actividad proteolítica de la ocriplasma y a tenor de los hallazgos preclínicos y clínicos, no puede descartarse una posible subluxación o facodonesis del cristalino. De tener lugar este acontecimiento, debe tratarse de acuerdo a la práctica clínica habitual. Por lo demás, en todas las situaciones antes mencionadas se recomienda realizar observaciones de manera sistemática.

Condición de Venta: Venta Bajo Fórmula Médica.

Código ATC: No ha sido asignado.

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

- Evaluación Farmacológica.
- Inserto allegado con el número de la referencia.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar la caracterización fisicoquímica y biológica completa del producto de la referencia.

3.1.3.9. ADVATE® 2000 FACTOR ANTIHEMOFÍLICO

Expediente : 20061420
Radicado : 2013043856
Fecha : 2013/04/25
Interesado : Laboratorios Baxter S.A.
Fabricante : Baxter AG.

Composición:

Cada vial contiene Factor VIII de Coagulación (recombinante) [2000 UI de rFVIII] Octocog alfa.

Cada vial contiene Factor VIII de Coagulación (recombinante) [3000 UI de rFVIII] Octocog alfa

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Tratamiento y profilaxis de los episodios de sangrado causados por deficiencia del factor de coagulación VIII congénita (Hemofilia A) o adquirida.

Se administra orientados a:

- Prevención de hemorragias
- Tratamiento de hemorragias (ejemplo: hemorragia muscular, hemorragia oral, hemorragia en el área de cirugía).

Advate, Factor VIII recombinante, no contiene factor von Willebrand y por lo tanto no se utiliza en la terapia de reemplazo en pacientes con la enfermedad de von Willebrand.

Contraindicaciones: No use Advate 2000 UI

- Si es usted hipersensible (alérgico) al octocog alfa, proteínas del ratón o del hámster o cualquier otro de los ingredientes de Advate 2000 UI.

Si usted no está seguro, consulte a su médico.

Precauciones: Tenga especial cuidado con Advate 2000 UI

Cuando se producen reacciones alérgicas:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Existe la remota posibilidad de que usted pueda experimentar una reacción anafiláctica (una reacción alérgica repentina grave) al Advate 2000 UI. Usted debe estar informado de los primeros síntomas de una reacción alérgica tales como exantema, urticaria, ronchas, urticaria generalizada, tumefacción de los labios y lengua, dificultad en la respiración, jadeos, opresión en el pecho, sensación de malestar general y mareos.
Estos síntomas pueden estar relacionados con un cuadro inicial de shock anafiláctico, cuya manifestación puede incluir mareos severos, pérdida de conciencia y dificultades graves para respirar.
- Si experimenta cualquiera de estos síntomas, interrumpa inmediatamente la administración del producto y pida asistencia médica. Síntomas severos, incluyendo la dificultad para respirar y (cerca) desmayo requieren un tratamiento de emergencia rápido.
Cuando se requiere una monitorización:
- Es posible que su médico desee realizar alguna prueba para asegurar que la dosis que usted recibe es suficiente para alcanzar y mantener los niveles adecuados de factor VIII.
Cuando la hemorragia sigue produciéndose:
- Si su hemorragia no llega a controlarse con Advate 2000 UI, consulte a su médico inmediatamente. Es posible que usted haya desarrollado inhibidores al factor VIII, por lo que su médico querrá realizar pruebas para confirmarlo. Los inhibidores al factor VIII son anticuerpos presentes en la sangre que bloquean el factor VIII que usted está utilizando. Ello hace que el factor VIII sea menos efectivo en el control del sangrado.

Advertencias: Recuerde

- No utilice el producto después de la fecha de caducidad indicada en el etiquetado y cartonaje.
- No utilice Advate 2000 UI si la solución es turbia o no está completamente disuelta.
- No refrigere la solución después de preparada.
- Desechar de modo apropiado cualquier resto de solución.

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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

Vía de Administración: Exclusivamente para uso intravenoso después de la reconstitución.

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

Efectos Adversos: Como todos los medicamentos, Advate 2000 UI puede tener efectos adversos.

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

- Los siguientes efectos secundarios se observaron durante la fase pivotal del estudio en fase 2/3: prurito en el lugar de inyección, incremento de la transpiración, alteración del gusto, sofoco, dolor de cabeza, fiebre, escalofríos, diarrea, mareos, nauseas, dificultad para respirar y dolor en la parte superior del abdomen o parte inferior del tórax. Se han observado los siguientes efectos adversos durante procesos de cirugía: infección relacionada con el catéter, disminución en el recuento de hemáties, tumefacción de miembros y articulaciones, sangrado prolongado después de la retirada del drenaje, disminución de los niveles de factor VIII y hematoma postoperativo.
- Son posibles las reacciones alérgicas que incluyen reacciones severas y que potencialmente amenazan la vida (shock anafiláctico) pero no se han observado con Advate 2000 UI.

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

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

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

no se controla su sangrado con Advate, puede haber desarrollado un inhibidor al factor VIII de coagulación.

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

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

Condición de Venta: Venta con fórmula facultativa.

Código ATC: N02B E71.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluación farmacológica de la nueva concentración de 2000 UI y 3000 UI para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las nuevas concentraciones de 2000 UI y 3000 UI para el producto de la referencia únicamente con la siguiente información:

Composición:

Cada vial contiene Factor VIII de Coagulación (recombinante) [2000 UI de rFVIII] Octocog alfa.

Cada vial contiene Factor VIII de Coagulación (recombinante) [3000 UI de rFVIII] Octocog alfa

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

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

- Prevención de hemorragias.
- Tratamiento de hemorragias.

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

Contraindicaciones: No use Advate® 2000 UI:

- Si es usted hipersensible (alérgico) al octocog alfa, proteínas del ratón o del hámster o cualquier otro de los ingredientes de Advate® 2000 UI.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Si usted no está seguro, consulte a su médico.

Precauciones: Tenga especial cuidado con Advate® 2000 UI

Cuando se producen reacciones alérgicas:

- Existe la remota posibilidad de que usted pueda experimentar una reacción anafiláctica (una reacción alérgica repentina grave) al Advate® 2000 UI. Usted debe estar informado de los primeros síntomas de una reacción alérgica tales como exantema, urticaria, ronchas, urticaria generalizada, tumefacción de los labios y lengua, dificultad en la respiración, jadeos, opresión en el pecho, sensación de malestar general y mareos.

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

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

Cuando se requiere una monitorización:

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

Cuando la hemorragia sigue produciéndose:

- Si su hemorragia no llega a controlarse con Advate® 2000 UI, consulte a su médico inmediatamente. Es posible que usted haya desarrollado inhibidores al factor VIII, por lo que su médico querrá realizar pruebas para confirmarlo. Los inhibidores al factor VIII son anticuerpos presentes en la sangre que bloquean el factor VIII que usted está utilizando. Ello hace que el factor VIII sea menos efectivo en el control del sangrado.

Advertencias: Recuerde

- No utilice el producto después de la fecha de caducidad indicada en el etiquetado y cartonaje.
- No utilice Advate® 2000 UI si la solución es turbia o no está completamente disuelta.
- No refrigere la solución después de preparada.
- Desechar de modo apropiado cualquier resto de solución.

Dosificación y Grupo Etario: La posología y la duración de la terapia de reemplazo están determinadas por el grado de deficiencia de factor VIII, el lugar y magnitud del sangrado, y el estado clínico del paciente. El control

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

cuidadoso de la terapia de reemplazo es importante especialmente en casos de cirugía mayor o hemorragias que amenacen la vida.

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

Vía de Administración: Exclusivamente para uso intravenoso después de la reconstitución.

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

Efectos Adversos: Como todos los medicamentos, Advate® 2000 UI puede tener efectos adversos.

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

- Los siguientes efectos secundarios se observaron durante la fase pivotal del estudio en fase 2/3: prurito en el lugar de inyección, incremento de la transpiración, alteración del gusto, sofoco, dolor de cabeza, fiebre, escalofríos, diarrea, mareos, náuseas, dificultad para respirar y dolor en la parte superior del abdomen o parte inferior del tórax. Se han observado los siguientes efectos adversos durante procesos de cirugía: infección relacionada con el catéter, disminución en el recuento de hematíes, tumefacción de miembros y articulaciones, sangrado prolongado después de la retirada del drenaje, disminución de los niveles de factor VIII y hematoma postoperatorio.

- Son posibles las reacciones alérgicas que incluyen reacciones severas y que potencialmente amenazan la vida (shock anafiláctico) pero no se han observado con Advate® 2000 UI.

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

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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

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

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

Condición de Venta: Venta con fórmula facultativa.

Código ATC: N02B E71.

La Sala incluye en la Norma Farmacológica: 17.5.0.0.N10 el principio activo Factor VIII de Coagulación (recombinante) [3000 UI de rFVIII] Octocog alfa.

3.1.3.10. NOVOTHIRTEEN[®] 2500 IU (15 mg)

Expediente : 20061431
Radicado : 2013043936
Fecha : 2013/04/25
Interesado : Novo Nordisk Colombia SAS.
Fabricante : Novo Nordisk A/S

Composición: Cada vial contiene catridecacog (Factor XIII recombinante de coagulación) (ADNr): 2500 UI por 3 mL.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Tratamiento profiláctico a largo plazo del sangrado en pacientes con deficiencia congénita de la subunidad A del factor XIII.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias Especiales y precauciones especiales de uso.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

En pacientes con deficiencia de FXIII, NovoThirteen[®] no es efectivo cuando se usa para el tratamiento profiláctico mensual del sangrado en pacientes con deficiencia congénita de la subunidad B de FXIII. La deficiencia de la subunidad B de FXIII está asociada a una vida media mucho más reducida de la subunidad A activa administrada farmacológicamente. Se debe determinar la deficiencia de la subunidad de los pacientes antes del tratamiento mediante procedimientos diagnósticos adecuados.

No se han realizado estudios clínicos sobre el tratamiento a demanda de sangrado agudo o de exacerbaciones del sangrado con NovoThirteen[®]. En tales situaciones se debe considerar un tratamiento alternativo.

Considerando que la posología y la concentración de FXIII en NovoThirteen[®] pueden diferir de las de otros productos que contengan FXIII, es necesario prestar una cuidadosa atención al calcular la dosis adecuada para cada paciente individual.

Debido a que NovoThirteen[®] contiene una proteína puede causar reacciones alérgicas incluyendo reacciones anafilácticas. Se debe informar a los pacientes de los signos tempranos de reacciones por hipersensibilidad (incluyendo erupciones, urticaria generalizada, opresión del tórax, sibilancia e hipotensión) y anafilaxia. En caso de que se presenten reacciones alérgicas o del tipo anafiláctico, se debe suspender inmediatamente su administración y no se debe volver a suministrar tratamiento adicional con NovoThirteen[®].

Formación de inhibidores:

No se ha detectado formación de inhibidores a la terapia con NovoThirteen[®] en los estudios clínicos. Se puede sospechar de inhibidores en caso de falta de una respuesta terapéutica, lo cual se observa como hemorragia o hallazgos de laboratorio que incluyen una actividad de FXIII que no logra alcanzar los niveles esperados. En caso de que se sospeche de inhibidores, se debe realizar un análisis de anticuerpos.

Los pacientes que se sabe que poseen anticuerpos neutralizantes a FXIII no deben ser tratados con NovoThirteen[®] sin un cuidadoso monitoreo.

Riesgo de tromboembolias:

Se debe evitar el almacenamiento inadecuado del producto después de su reconstitución, ya que puede resultar en pérdida de la esterilidad y en un aumento en los niveles de NovoThirteen[®] activado. El aumento de los niveles de NovoThirteen[®] activado puede aumentar el riesgo de trombosis.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

En caso de predisposición a condición trombótica, se debe ejercer precaución debido al efecto estabilizador de la fibrina de NovoThirteen®. Se puede presentar una estabilización del trombo, lo que resulta en un aumento en el riesgo de oclusiones de los vasos.

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática. NovoThirteen® puede no ser efectivo en pacientes con insuficiencia hepática si la insuficiencia hepática es lo suficientemente grave para resultar en la disminución de los niveles de las subunidades B de FXIII. Se debe monitorear los niveles de actividad de FXIII en los pacientes con insuficiencia hepática severa.

Existe limitada experiencia clínica en la administración de NovoThirteen® a pacientes adultos mayores con deficiencia congénita de FXIII.

No se han realizado estudios clínicos en pacientes con insuficiencia renal que requieren diálisis.

Dosificación y Grupo Etario: Posología

La concentración de este producto medicinal se expresa en unidades internacionales (UI).

Aunque se expresa en la misma unidad (UI), la posología de NovoThirteen® difiere del programa de dosis de otros productos que contienen de FXIII.

28 +/- 2 días), administrada como inyección intravenosa en bolo.

Es posible calcular el volumen (en mililitros) de la dosis a administrar mediante la siguiente fórmula:

Volumen de la dosis en ml = 0.042 x peso corporal del sujeto (kg)

Es posible que el médico considere la necesidad de ajustes de la dosis en ciertas situaciones en las cuales la prevención del sangrado no esté cubierta de manera adecuada por la dosis recomendada de 35 UI/kg/mes.

Este ajuste en la dosis debe estar basado en los niveles de actividad de FXIII.

Se recomienda monitorear los niveles de actividad de NovoThirteen® utilizando un estudio estándar de actividad de FXIII.

Población pediátrica

No es necesario ningún ajuste de la dosis cuando se utiliza NovoThirteen® en pacientes pediátricos y se debe usar la dosis de 35 UI/kg de peso corporal.

Sin embargo, si el paciente tiene un peso inferior a 24 kg, NovoThirteen® reconstituido debe diluirse con 6.0 ml de cloruro de sodio al 0.9% para manejar las dosis de los niños pequeños

Es posible calcular el volumen de la dosis utilizando la siguiente fórmula

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Volumen de dosis en ml = 0.117 x peso corporal en kilogramos.

Método de administración

Después de su reconstitución, el producto debe ser administrado de manera independiente y no se debe mezclar con Soluciones en infusión, ni suministrar por goteo.

La preparación debe ser administrada como inyección lenta intravenosa en bolo a una tasa no superior a 2 ml/minuto.

Para instrucciones sobre la reconstitución del producto medicinal antes de su administración.

Vía de Administración: Intravenosa.

Interacciones: No existen datos clínicos disponibles sobre la interacción entre NovoThirteen[®] con otros productos medicinales.

Se observó que un efecto sinérgico potencial del tratamiento combinado con NovoThirteen[®] y rFVIIa en un modelo cardiovascular avanzado en monos cangrejeros, resultó en una exageración de la farmacología (trombosis y muerte) a un nivel de dosis inferior que cuando se administran los componentes individuales.

Basados en el estudio no clínico no se recomienda combinar NovoThirteen[®] y rFVIIa.

Efectos Adversos:

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Un paciente con neutropenia preexistente experimentó un leve empeoramiento de la neutropenia y leucopenia durante el tratamiento con NovoThirteen[®]. Después de la suspensión de tratamiento con NovoThirteen[®] el recuento de neutrófilos del paciente regresó a niveles similares a los que tenía antes del tratamiento con NovoThirteen[®].

Se han observado anticuerpos no neutralizantes en 4 de los 51 pacientes expuestos con deficiencia congénita de FXIII. Los cuatro eventos de los anticuerpos no neutralizantes se presentaron en pacientes menores de 18 años de edad (edades de 8, 8, 14 y 16). Estos anticuerpos fueron observados al inicio del tratamiento con NovoThirteen[®]. Todos los 4 pacientes recibieron al menos 2 dosis de NovoThirteen[®]. 3 pacientes abandonaron el estudio y volvieron a su tratamiento anterior. Uno continuó recibiendo NovoThirteen[®] y los anticuerpos disminuyeron por debajo del límite de detección. Los anticuerpos no tuvieron acción inhibitoria y los pacientes no experimentaron

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

ningún evento adverso o hemorragia asociados a estos anticuerpos. Los anticuerpos fueron pasajeros en todos los pacientes.

Un sujeto sano desarrolló bajos títulos de anticuerpos no neutralizantes pasajeros, después de recibir la primera dosis de NovoThirteen®. Los anticuerpos no tuvieron actividad inhibitoria y el sujeto no experimentó ningún evento adverso o hemorragia asociados a estos anticuerpos. Los anticuerpos desaparecieron durante el seguimiento de 6 meses.

Población pediátrica

En estudios clínicos las reacciones adversas se reportaron con mayor frecuencia en pacientes entre los 6 años de edad y menos de 18 años de edad que en los pacientes adultos. 4 pacientes (25%) menores de 18 años experimentaron reacciones adversas graves en comparación con 3 pacientes mayores de 18 años (8.5%) que experimentaron reacciones adversas graves. Se reportaron 4 casos de anticuerpos no neutralizantes al inicio del tratamiento en pacientes menores de 18 años de edad. 3 de estos pacientes abandonaron el estudio debido a la reacción adversa.

Condición de Venta: Venta bajo fórmula médica.

Código ATC: B02BD11.

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

- Evaluación farmacológica.
- Inserto versión STF Q1 2013 8-9052-00-001-2 de Enero de 2013.

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

Composición: Cada vial contiene catridecacog (Factor XIII recombinante de coagulación) (ADNr): 2500 UI por 3 mL.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Indicaciones: Tratamiento profiláctico a largo plazo del sangrado en pacientes con deficiencia congénita de la subunidad A del factor XIII.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de uso.

En pacientes con deficiencia de FXIII, NovoThirteen[®] no es efectivo cuando se usa para el tratamiento profiláctico mensual del sangrado en pacientes con deficiencia congénita de la subunidad B de FXIII. La deficiencia de la subunidad B de FXIII está asociada a una vida media mucho más reducida de la subunidad A activa administrada farmacológicamente. Se debe determinar la deficiencia de la subunidad de los pacientes antes del tratamiento mediante procedimientos diagnósticos adecuados.

No se han realizado estudios clínicos sobre el tratamiento a demanda de sangrado agudo o de exacerbaciones del sangrado con NovoThirteen[®]. En tales situaciones se debe considerar un tratamiento alternativo.

Considerando que la posología y la concentración de FXIII en NovoThirteen[®] pueden diferir de las de otros productos que contengan FXIII, es necesario prestar una cuidadosa atención al calcular la dosis adecuada para cada paciente individual.

Debido a que NovoThirteen[®] contiene una proteína puede causar reacciones alérgicas incluyendo reacciones anafilácticas. Se debe informar a los pacientes de los signos tempranos de reacciones por hipersensibilidad (incluyendo erupciones, urticaria generalizada, opresión del tórax, sibilancia e hipotensión) y anafilaxia. En caso de que se presenten reacciones alérgicas o del tipo anafiláctico, se debe suspender inmediatamente su administración y no se debe volver a suministrar tratamiento adicional con NovoThirteen[®].

Formación de inhibidores:

No se ha detectado formación de inhibidores a la terapia con NovoThirteen[®] en los estudios clínicos. Se puede sospechar de inhibidores en caso de falta de una respuesta terapéutica, lo cual se observa como hemorragia o hallazgos de laboratorio que incluyen una actividad de FXIII que no logra alcanzar los niveles esperados. En caso de

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

que se sospeche de inhibidores, se debe realizar un análisis de anticuerpos.

Los pacientes que se sabe que poseen anticuerpos neutralizantes a FXIII no deben ser tratados con NovoThirteen® sin un cuidadoso monitoreo.

Riesgo de tromboembolias:

Se debe evitar el almacenamiento inadecuado del producto después de su reconstitución, ya que puede resultar en pérdida de la esterilidad y en un aumento en los niveles de NovoThirteen® activado. El aumento de los niveles de NovoThirteen® activado puede aumentar el riesgo de trombosis.

En caso de predisposición a condición trombótica, se debe ejercer precaución debido al efecto estabilizador de la fibrina de NovoThirteen®. Se puede presentar una estabilización del trombo, lo que resulta en un aumento en el riesgo de oclusiones de los vasos.

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática. NovoThirteen® puede no ser efectivo en pacientes con insuficiencia hepática si la insuficiencia hepática es lo suficientemente grave para resultar en la disminución de los niveles de las subunidades B de FXIII. Se debe monitorear los niveles de actividad de FXIII en los pacientes con insuficiencia hepática severa.

Existe limitada experiencia clínica en la administración de NovoThirteen® a pacientes adultos mayores con deficiencia congénita de FXIII.

No se han realizado estudios clínicos en pacientes con insuficiencia renal que requieren diálisis.

Dosificación y Grupo Etario: Posología

La concentración de este producto medicinal se expresa en unidades internacionales (UI).

Aunque se expresa en la misma unidad (UI), la posología de NovoThirteen® difiere del programa de dosis de otros productos que contienen de FXIII.

28 +/- 2 días), administrada como inyección intravenosa en bolo.

Es posible calcular el volumen (en mililitros) de la dosis a administrar mediante la siguiente fórmula:

Volumen de la dosis en ml = $0.042 \times$ peso corporal del sujeto (kg)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Es posible que el médico considere la necesidad de ajustes de la dosis en ciertas situaciones en las cuales la prevención del sangrado no esté cubierta de manera adecuada por la dosis recomendada de 35 UI/kg/mes. Este ajuste en la dosis debe estar basado en los niveles de actividad de FXIII.

Se recomienda monitorear los niveles de actividad de NovoThirteen[®] utilizando un estudio estándar de actividad de FXIII.

Población pediátrica

No es necesario ningún ajuste de la dosis cuando se utiliza NovoThirteen[®] en pacientes pediátricos y se debe usar la dosis de 35 UI/kg de peso corporal.

Sin embargo, si el paciente tiene un peso inferior a 24 kg, NovoThirteen[®] reconstituido debe diluirse con 6.0 mL de cloruro de sodio al 0.9% para manejar las dosis de los niños pequeños.

Es posible calcular el volumen de la dosis utilizando la siguiente fórmula

Volumen de dosis en mL = 0.117 x peso corporal en kilogramos.

Método de administración

Después de su reconstitución, el producto debe ser administrado de manera independiente y no se debe mezclar con soluciones en infusión, ni suministrar por goteo.

La preparación debe ser administrada como inyección lenta intravenosa en bolo a una tasa no superior a 2 mL/minuto.

Para instrucciones sobre la reconstitución del producto medicinal antes de su administración.

Vía de Administración: Intravenosa.

Interacciones: No existen datos clínicos disponibles sobre la interacción entre NovoThirteen[®] con otros productos medicinales.

Se observó que un efecto sinérgico potencial del tratamiento combinado con NovoThirteen[®] y rFVIIa en un modelo cardiovascular avanzado en monos cangrejeros, resultó en una exageración de la farmacología (trombosis y muerte) a un nivel de dosis inferior que cuando se administran los componentes individuales.

Basados en el estudio no clínico no se recomienda combinar NovoThirteen[®] y rFVIIa.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Efectos Adversos:

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Un paciente con neutropenia preexistente experimentó un leve empeoramiento de la neutropenia y leucopenia durante el tratamiento con NovoThirteen®. Después de la suspensión de tratamiento con NovoThirteen® el recuento de neutrófilos del paciente regresó a niveles similares a los que tenía antes del tratamiento con NovoThirteen®.

Se han observado anticuerpos no neutralizantes en 4 de los 51 pacientes expuestos con deficiencia congénita de FXIII. Los cuatro eventos de los anticuerpos no neutralizantes se presentaron en pacientes menores de 18 años de edad (edades de 8, 8, 14 y 16). Estos anticuerpos fueron observados al inicio del tratamiento con NovoThirteen®. Todos los 4 pacientes recibieron al menos 2 dosis de NovoThirteen®. 3 pacientes abandonaron el estudio y volvieron a su tratamiento anterior. Uno continuó recibiendo NovoThirteen® y los anticuerpos disminuyeron por debajo del límite de detección. Los anticuerpos no tuvieron acción inhibitoria y los pacientes no experimentaron ningún evento adverso o hemorragia asociados a estos anticuerpos. Los anticuerpos fueron pasajeros en todos los pacientes.

Un sujeto sano desarrolló bajos títulos de anticuerpos no neutralizantes pasajeros, después de recibir la primera dosis de NovoThirteen®. Los anticuerpos no tuvieron actividad inhibitoria y el sujeto no experimentó ningún evento adverso o hemorragia asociados a estos anticuerpos. Los anticuerpos desaparecieron durante el seguimiento de 6 meses.

Población pediátrica

En estudios clínicos las reacciones adversas se reportaron con mayor frecuencia en pacientes entre los 6 años de edad y menos de 18 años de edad que en los pacientes adultos. 4 pacientes (25%) menores de 18 años experimentaron reacciones adversas graves en comparación con 3 pacientes mayores de 18 años (8.5%) que experimentaron reacciones adversas graves. Se reportaron 4 casos de anticuerpos no neutralizantes al inicio del tratamiento en pacientes menores de 18 años de edad. 3 de estos pacientes abandonaron el estudio debido a la reacción adversa.

Condición de Venta: Venta bajo fórmula médica.

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Código ATC: B02BD11

Asimismo, la Sala recomienda aprobar el inserto versión STF Q1 2013 8-9052-00-001-2 de Enero de 2013 para el producto de la referencia.

3.1.3.11. INMUNOGLOBULINA NORMAL HUMANA

Expediente : 20061425
Radicado : 2013043874
Fecha : 2013/04/25
Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S.
Fabricante : Stichting Sanquin Bloedvoorziening

Composición: Cada mL contiene Inmunoglobulina humana 50mg de los cuales al menos el 95% es IgG).

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones: Terapia de reemplazo en:

Síndrome de inmunodeficiencia primaria como:

- Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénita
- Inmunodeficiencia variable común
- inmunodeficiencia combinada grave
- Síndrome de Wiskott Aldrich.

Mieloma o Leucemia Linfocítica crónica severa con hipogammaglobulinemia secundaria e infecciones recurrentes.

Niños con SIDA congénita e infecciones recurrentes.

Inmunomodulación:

Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), en niños o adultos con alto riesgo de sangrado o antes de cirugía para corrección del número de plaquetas.

Síndrome de Guillain Barré.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Enfermedad de Kawasaki.

Trasplante alogénico de médula ósea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquier componente. Hipersensibilidad a inmunoglobulinas homólogas, especialmente en casos raros de deficiencia de IgA cuando el paciente tiene anticuerpos contra IgA.

Precauciones y Advertencias:

La velocidad de infusión debe ser estrictamente monitoreada y cuidadosamente observada para cualquier síntoma adverso durante el periodo de infusión.

Las reacciones de hipersensibilidad son raras. Esas pueden ocurrir en casos raros de deficiencia de IgA con anticuerpos de anti-IgA. Raramente, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una reducción de la presión sanguínea con reacciones anafilácticas en pacientes que toleraron anteriormente el tratamiento con inmunoglobulina humana normal.

Casos de insuficiencia renal aguda han sido reportados en pacientes recibiendo terapia de Inmunoglobulina intravenosa. En la mayoría de los casos, los factores de riesgo han sido identificados, como insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, exceso de peso, uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos o edad mayor que 65 años. En casos de daño renal, se debe considerar suspender el tratamiento.

La seguridad de ese medicamento para el uso en embarazo humano no ha sido establecida en estudios clínicos controlados. La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no hay efecto nocivo durante el embarazo, para el feto o el neonato. Las Inmunoglobulinas son excretadas por la leche materna y pueden contribuir a transferir anticuerpos de protección al neonato.

Dosificación y Grupo Etario: En terapia de remplazo, se recomienda que la dosis necesaria sea individualizada para cada paciente, dependiendo de la farmacocinética y respuesta clínica. El siguiente régimen de dosis es dado como una orientación.

Terapia de Remplazo en síndromes de inmunodeficiencia primaria

La dosis inicial recomendada es 0.4-0.8 g/kg seguida por al menos 0.2 g/kg a cada 3 semanas.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

La dosis requerida para obtener un nivel de 6 g/l es del orden de 0.2-0.8 g/kg/mes. El intervalo de dosis cuando el estado de equilibrio es obtenido varía de 2 a 4 semanas.

Terapia de remplazo en mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria severa e infecciones recurrentes, terapia de remplazo en niños con SIDA e infecciones recurrentes

La dosis recomendada es 0.2-0.4 g/kg a cada 3 a 4 semanas.

Púrpura trombocitopénica idiopática

Para el tratamiento de un episodio agudo, 0.8-1g/kg en el primer día, que puede ser repetido una vez a cada 3 días, ó 0.4 g/kg diariamente por 2 a 5 días. El tratamiento puede ser repetido si un relapso ocurre.

Síndrome de Guillain Barré

0.4 g/kg/día por 3 a 7 días. La experiencia en niños es limitada.

Enfermedad de Kawasaki

1.6-2.0 g/kg deben ser administrados en dosis divididas por 2 a 5 días ó 2.0 g/kg como dosis única. Pacientes deben obtener tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Trasplante alogénico de medula ósea

El tratamiento de inmunoglobulina humana normal puede ser utilizado como parte del régimen de condicionamiento y después del trasplante.

La dosis inicial es normalmente de 0.5 g/kg/semana, iniciando de 7 días antes del trasplante y hasta 3 meses después del trasplante. En caso de la persistencia de la falta de producción de anticuerpos, la dosis de 0.5 g/kg/mes es recomendada hasta la normalización de los niveles de anticuerpos.

Vía de Administración: Intravenosa

Interacciones: aumento transitorio de diversos anticuerpos pasivamente transferidos en la sangre del paciente que puede resultar en resultados positivos falsos en pruebas serológicas.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocitos, por ejemplo, A, B y D pueden interferir con algunas de las pruebas serológicas de células rojas aloanticuerpos (por ejemplo la Vacunas con virus atenuado vivo

La administración de inmunoglobulina puede disminuir por lo menos de 6 semanas a 3 meses la eficacia de vacunas de virus atenuado vivo como sarampión, rubeola, paperas y varicela. Después de la administración del producto, debe permitirse un tiempo de 3 meses antes de la vacunación con virus atenuado vivo. En casos de sarampión, esta disminución puede persistir por 1 año.

Pruebas serológicas

Después de la infusión de inmunoglobulina, ocurre un prueba de Coombs), conteo de reticulocitos y haptoglobinas.

Efectos Adversos:

Reacciones adversas tales como escalofríos, dolor de cabeza, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náusea, artralgia, presión sanguínea baja y dolor moderado en la lumbar pueden ocurrir ocasionalmente.

Raramente inmunoglobulinas humanas normales pueden causar una súbita disminución de la presión sanguínea y, en casos aislados, choque anafiláctico, en pacientes que hayan demostrado que no hipersensibilidad a administración previa.

Casos de meningitis aséptica reversible, casos aislados de anemia hemolítica /hemólisis reversible y casos raros de reacciones cutáneas transitorias han sido observadas con inmunoglobulina humana normal.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Código ATC: No informa.

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

- Evaluación Farmacológica.
- Inserto versión 2013.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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

Composición: Cada mL contiene Inmunoglobulina humana 50mg de los cuales al menos el 95% es IgG).

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones: Terapia de reemplazo en:

Síndrome de inmunodeficiencia primaria como:

- Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénita
- Inmunodeficiencia variable común
- inmunodeficiencia combinada grave
- Síndrome de Wiskott Aldrich.

Mieloma o Leucemia Linfocítica crónica severa con hipogammaglobulinemia secundaria e infecciones recurrentes.

Niños con SIDA congénita e infecciones recurrentes.

Inmunomodulación:

Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), en niños o adultos con alto riesgo de sangrado o antes de cirugía para corrección del número de plaquetas.

Síndrome de Guillain Barré.

Enfermedad de Kawasaki.

Trasplante alogénico de médula ósea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquier componente. Hipersensibilidad a inmunoglobulinas homólogas, especialmente en casos raros de deficiencia de IgA cuando el paciente tiene anticuerpos contra IgA.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Precauciones y Advertencias:

La velocidad de infusión debe ser estrictamente monitoreada y cuidadosamente observada para cualquier síntoma adverso durante el periodo de infusión.

Las reacciones de hipersensibilidad son raras. Esas pueden ocurrir en casos raros de deficiencia de IgA con anticuerpos de anti-IgA. Raramente, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una reducción de la presión sanguínea con reacciones anafilácticas en pacientes que toleraron anteriormente el tratamiento con inmunoglobulina humana normal.

Casos de insuficiencia renal aguda han sido reportados en pacientes recibiendo terapia de Inmunoglobulina intravenosa. En la mayoría de los casos, los factores de riesgo han sido identificados, como insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, exceso de peso, uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos o edad mayor que 65 años. En casos de daño renal, se debe considerar suspender el tratamiento.

La seguridad de ese medicamento para el uso en embarazo humano no ha sido establecida en estudios clínicos controlados. La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no hay efecto nocivo durante el embarazo, para el feto o el neonato. Las Inmunoglobulinas son excretadas por la leche materna y pueden contribuir a transferir anticuerpos de protección al neonato.

Dosificación y Grupo Etario: En terapia de remplazo, se recomienda que la dosis necesaria sea individualizada para cada paciente, dependiendo de la farmacocinética y respuesta clínica. El siguiente régimen de dosis es dado como una orientación.

Terapia de Remplazo en síndromes de inmunodeficiencia primaria

La dosis inicial recomendada es 0.4-0.8 g/kg seguida por al menos 0.2 g/kg a cada 3 semanas.

La dosis requerida para obtener un nivel de 6 g/l es del orden de 0.2-0.8 g/kg/mes. El intervalo de dosis cuando el estado de equilibrio es obtenido varía de 2 a 4 semanas.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Terapia de remplazo en mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria severa e infecciones recurrentes, terapia de remplazo en niños con SIDA e infecciones recurrentes

La dosis recomendada es 0.2-0.4 g/kg a cada 3 a 4 semanas.

Púrpura trombocitopénica idiopática

Para el tratamiento de un episodio agudo, 0.8-1g/kg en el primer día, que puede ser repetido una vez a cada 3 días, ó 0.4 g/kg diariamente por 2 a 5 días. El tratamiento puede ser repetido si un relapso ocurre.

Síndrome de Guillain Barré

0.4 g/kg/día por 3 a 7 días. La experiencia en niños es limitada.

Enfermedad de Kawasaki

1.6-2.0 g/kg deben ser administrados en dosis divididas por 2 a 5 días ó 2.0 g/kg como dosis única. Pacientes deben obtener tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Trasplante alogénico de medula ósea

El tratamiento de inmunoglobulina humana normal puede ser utilizado como parte del régimen de condicionamiento y después del trasplante.

La dosis inicial es normalmente de 0.5 g/kg/semana, iniciando de 7 días antes del trasplante y hasta 3 meses después del trasplante. En caso de la persistencia de la falta de producción de anticuerpos, la dosis de 0.5 g/kg/mes es recomendada hasta la normalización de los niveles de anticuerpos.

Vía de Administración: Intravenosa

Interacciones: aumento transitorio de diversos anticuerpos pasivamente transferidos en la sangre del paciente que puede resultar en resultados positivos falsos en pruebas serológicas.

Transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocitos, por ejemplo, A, B y D pueden interferir con algunas de las pruebas serológicas de

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

células rojas aloanticuerpos (por ejemplo la Vacunas con virus atenuado vivo

La administración de inmunoglobulina puede disminuir por lo menos de 6 semanas a 3 meses la eficacia de vacunas de virus atenuado vivo como sarampión, rubeola, paperas y varicela. Después de la administración del producto, debe permitirse un tiempo de 3 meses antes de la vacunación con virus atenuado vivo. En casos de sarampión, esta disminución puede persistir por 1 año.

Pruebas serológicas

Después de la infusión de inmunoglobulina, ocurre un prueba de Coombs), conteo de reticulocitos y haptoglobinas.

Efectos Adversos:

Reacciones adversas tales como escalofríos, dolor de cabeza, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náusea, artralgia, presión sanguínea baja y dolor moderado en la lumbar pueden ocurrir ocasionalmente.

Raramente inmunoglobulinas humanas normales pueden causar una súbita disminución de la presión sanguínea y, en casos aislados, choque anafiláctico, en pacientes que hayan demostrado que no hipersensibilidad a administración previa.

Casos de meningitis aséptica reversible, casos aislados de anemia hemolítica /hemólisis reversible y casos raros de reacciones cutáneas transitorias han sido observadas con inmunoglobulina humana normal.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 18.2.0.0.N10

Asimismo, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 2013 para el producto de la referencia.

3.1.3.12. FEIBA® 2500 U

Expediente : 20061415
Radicado : 2013043845
Fecha : 2013/04/25
Interesado : Laboratorios Baxter S.A

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Fabricante : Baxter AG

Composición: Cada Vial contiene Proteína Plasmática Humana con actividad contra los inhibidores del Factor VIII 2500 U.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Tratamiento y profilaxis de hemorragias y en intervenciones quirúrgicas en pacientes con hemofilia tipo A con inhibidor del factor VIII. Pacientes con hemofilia tipo B con inhibidor del factor IX. También es usado en combinación con concentrado del factor VIII en un tratamiento a largo plazo para conseguir la eliminación completa y permanente del inhibidor del factor VIII y así permitir el tratamiento habitual con concentrado del factor VIII, como con pacientes sin inhibidor. Además puede utilizarse en el tratamiento de no hemofílicos con inhibidores adquiridos de los factores VIII, XI y XII. En caso de hemorragias graves o con peligro para la vida. En un caso ha sido utilizado, con éxito, con un paciente con la enfermedad de Von Willebrand y con inhibidor.

Contraindicaciones: Según las alternativas terapéuticas las contraindicaciones deberían considerarse absolutas o relativas. En las siguientes situaciones. El producto debería administrarse únicamente cuando no cabe esperar una respuesta al tratamiento con el factor de coagulación en déficit, como por ejemplo debido a un título de inhibidor muy alto. Coagulación intravascular diseminada (CID). Infarto del miocardio, trombosis y/o embolismo agudos. Contraindicado en daño hepático.

Precauciones: Informar al médico tratante en caso de tener alguna alergia. Informarle además si el paciente se encuentra en una dieta hiposódica.

En el caso de que alguno de los efectos secundarios se agrave o si se presenta algún efecto secundario que no aparece en el inserto, se debe comunicar con el médico tratante o con el farmacéuta.

Informar al médico o farmacéuta si está tomando o si recientemente ha tomado algún otro medicamento, lo cual incluye medicamentos obtenidos sin fórmula médica.

Advertencias: Las reacciones alérgicas y anafilácticas imponen la interrupción inmediata de la inyección o infusión. Las reacciones menos graves pueden dominarse mediante antihistamínicos. Ante una reacción grave, aplicar las medidas anti-shock actuales

Embarazo y lactancia

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Su médico decidirá si es posible utilizar FEIBA durante el embarazo y la lactancia. Debido al mayor riesgo de trombosis durante el embarazo, FEIBA se debe administrar solamente bajo cuidadosa supervisión médica y sólo si es claramente indicado.

Dosificación y Grupo Etario: La dosificación y la duración del tratamiento dependen de la severidad del trastorno hemostático, la ubicación y el nivel del sangrado así como del estado clínico del paciente.

La dosificación y la frecuencia de administración deben siempre enfocarse en la efectividad clínica en cada paciente.

Como pauta general, se recomienda una dosis de 50 a 100 U de FEIBA por kilogramo de peso corporal (PC), sin exceder una dosis individual de 100 U/kg de PC y una dosis diaria máxima de 200 U/kg de PC, a menos que la severidad del sangrado justifique el uso de dosis mayores.

Debido a factores específicos de cada paciente, la respuesta a un agente de desvío puede variar y en una situación de sangrado dada, los pacientes que experimentan una respuesta insuficiente a un agente pueden responder a otro. En caso de presentar una respuesta insuficiente a un agente de desvío, se debe contemplar la posibilidad de utilizar otro agente.

Uso pediátrico (niños)

Se cuenta con limitada experiencia en niños menores de seis (6) años. Se debería adaptar el mismo régimen de dosis que en los adultos dependiendo del estado clínico del niño

1) Hemorragias espontáneas

Hemorragia en las articulaciones, músculos o tejidos blandos

En el caso de hemorragias leves a moderadas, se recomienda una dosis de 50 a 75 U/kg de PC a intervalos de 12 horas. Se debe continuar con el tratamiento hasta que se observe una clara mejoría en los síntomas clínicos, tales como el alivio del dolor, la reducción de la inflamación o la mejoría en la movilidad de las articulaciones.

En caso de presentarse sangrado importante en el tejido blando o muscular, como por ej. hemorragias retroperitoneales, se recomienda una dosis de 100 U/kg de PC a intervalos de 12 horas.

Hemorragia en la membrana mucosa

Se recomienda una dosis de 50 U/kg de PC cada seis (6) horas, realizando una observación cuidadosa del paciente (control visual de la hemorragia y determinación del hematocrito en repetidas ocasiones). Si el sangrado no se

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

detiene, se puede aumentar la dosis a 100 U/kg de PC. No se debe sobrepasar la dosis diaria máxima de 200 U/kg de peso corporal.

Otras hemorragias severas

En el caso de hemorragias severas, como por ej. sangrado en el SNC, se recomienda una dosis de 100 U/kg de PC a intervalos de 12 horas. En casos individuales, FEIBA también se puede administrar a intervalos de seis (6) horas hasta lograr una clara mejoría en el estado clínico. No se debe sobrepasar la dosis diaria máxima de 200 U/kg de peso corporal.

2) Cirugía

Tomando en cuenta la dosis diaria máxima, se deben administrar de 50 a 100 U/kg de peso corporal a intervalos de hasta seis (6) horas.

3) Profilaxis

- Profilaxis del sangrado en pacientes con altos títulos de inhibidor y sangrados frecuentes en los que la inducción de tolerancia inmunológica (ITI) ha fallado o no se ha contemplado: se recomienda una dosis de 70 a 100 U/kg de peso corporal cada día de por medio. Esta dosis se puede aumentar hasta 100 U/kg de peso corporal cada día, si el paciente continúa sangrando, o se puede disminuir gradualmente.
- Profilaxis del sangrado en pacientes con altos títulos de inhibidor sometidos a ITI (inducción de tolerancia inmunológica):
FEIBA se puede administrar concomitantemente con concentrados del factor VIII, en un rango de dosificación de 50 a 100 U/kg de peso corporal, dos veces al día hasta que el inhibidor del factor VIII se reduzca a < 2 unidades Bethesda*

* 1 unidad Bethesda se define como la cantidad de anticuerpo que inhibe 50% de la actividad del factor VIII de plasma humano normal fresco después de su incubación a una temperatura de 37°C durante 2 horas.

Vía de Administración: Intravenosa.

Interacciones: No se debe administrar FEIBA conjuntamente con antifibrinolíticos, tales como, por ej. ácido epsilon-aminocaproico. En caso de que el tratamiento con ambos productos sea necesario, se debe observar un intervalo de por lo menos seis (6) horas entre la administración de un producto y otro.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Al igual que con todos los demás factores de coagulación, no se debe mezclar FEIBA con otros medicamentos antes de su aplicación, puesto esto podría afectar la eficacia y la seguridad del producto. Es recomendable enjuagar un acceso venoso común con una solución salina fisiológica, antes y después de administrar FEIBA.

Efectos Adversos: No siempre se presentan efectos secundarios.

Durante seguimiento post-comercialización o ensayos clínicos se han generado informes sobre los siguientes efectos adversos:

Trastornos en la sangre y en el sistema linfático: Coagulación intravascular diseminada (CID), aumento en los títulos de inhibidores.

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones por hipersensibilidad hasta producirse shock (anafilaxis), reacciones alérgicas y urticaria en todo el cuerpo (urticaria).

Trastornos del sistema nervioso: Sensación de adormecimiento en las extremidades (hipoestesia), sensación anormal o reducida (parestesia), derrame (derrame trombótico, derrame embólico), dolor de cabeza, sueño (somnolencia), mareo, alteración del sentido del gusto (disgeusia).

Trastornos cardiacos: Ataque al corazón (infarto cardiaco), palpitaciones (taquicardia)

Trastornos vasculares: Formación de coágulos sanguíneos con flujo rápido hacia los vasos sanguíneos (eventos tromboembólicos), caída en la presión sanguínea (hipotensión), aumento de la presión sanguínea (hipertensión), eritemas

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: Obstrucción de la arteria pulmonar (embolia pulmonar), constricción de las vías respiratorias (broncoespasmos), sibilancias, tos, dificultad para respirar (disnea)

Trastornos gastrointestinales: vómito, diarrea, malestar abdominal, sensación de mareo (nausea)

Trastornos en la piel y en el tejido subcutáneo: Sensación de adormecimiento en la cara, inflamación de la cara, lengua y labios (angioedema), urticaria en todo el cuerpo (urticaria), comezón (prurito), sarpullido.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Trastornos generales y dolencias en el sitio de inyección: Dolor en el sitio de inyección, malestar general, sensación de calor, escalofríos, fiebre, dolor en el pecho, malestar en el pecho

Investigaciones: Caída o disminución en la presión sanguínea.

Una infusión o una inyección intravenosa rápida puede ocasionar un dolor punzante y una sensación de adormecimiento en la cara y en las extremidades, así como una disminución en la presión sanguínea.

Se han presentado casos de infarto al miocardio después de administrar dosis superiores a la dosis diaria máxima, después de la aplicación prolongada y/o la presencia de factores de riesgo de tromboembolia.

Condición de Venta: Con fórmula médica.

Código ATC: B02BD02.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Evaluación Farmacológica de la nueva concentración de 2500 U para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la nueva concentración de 2500 U para el producto de la referencia con la siguiente información:

Composición: Cada Vial contiene Proteína Plasmática Humana con actividad contra los inhibidores del Factor VIII 2500 U.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Tratamiento y profilaxis de hemorragias y en intervenciones quirúrgicas en pacientes con hemofilia tipo A con inhibidor del factor VIII. Pacientes con hemofilia tipo B con inhibidor del factor IX. También es usado en combinación con concentrado del factor VIII en un tratamiento a largo plazo para conseguir la eliminación completa y permanente del inhibidor del factor VIII y así permitir el tratamiento habitual con concentrado del factor VIII, como con pacientes sin inhibidor. Además puede utilizarse en el tratamiento de no hemofílicos con inhibidores

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

adquiridos de los factores VIII, XI y XII. En caso de hemorragias graves o con peligro para la vida. En un caso ha sido utilizado, con éxito, con un paciente con la enfermedad de Von Willebrand y con inhibidor.

Contraindicaciones: Según las alternativas terapéuticas las contraindicaciones deberían considerarse absolutas o relativas. En las siguientes situaciones. El producto debería administrarse únicamente cuando no cabe esperar una respuesta al tratamiento con el factor de coagulación en déficit, como por ejemplo debido a un título de inhibidor muy alto. Coagulación intravascular diseminada (CID). Infarto del miocardio, trombosis y/o embolismo agudos. Contraindicado en daño hepático.

Precauciones: Informar al médico tratante en caso de tener alguna alergia. Informarle además si el paciente se encuentra en una dieta hiposódica.

En el caso de que alguno de los efectos secundarios se agrave o si se presenta algún efecto secundario que no aparece en el inserto, se debe comunicar con el médico tratante o con el farmacéuta.

Informar al médico o farmacéutico si está tomando o si recientemente ha tomado algún otro medicamento, lo cual incluye medicamentos obtenidos sin fórmula médica.

Advertencias: Las reacciones alérgicas y anafilácticas imponen la interrupción inmediata de la inyección o infusión. Las reacciones menos graves pueden dominarse mediante antihistamínicos. Ante una reacción grave, aplicar las medidas anti-shock actuales

Embarazo y lactancia

Su médico decidirá si es posible utilizar FEIBA® durante el embarazo y la lactancia. Debido al mayor riesgo de trombosis durante el embarazo, FEIBA® se debe administrar solamente bajo cuidadosa supervisión médica y sólo si es claramente indicado.

Dosificación y Grupo Etario: La dosificación y la duración del tratamiento dependen de la severidad del trastorno hemostático, la ubicación y el nivel del sangrado así como del estado clínico del paciente.

La dosificación y la frecuencia de administración deben siempre enfocarse en la efectividad clínica en cada paciente.

Como pauta general, se recomienda una dosis de 50 a 100 U de FEIBA® por kilogramo de peso corporal (PC), sin exceder una dosis individual de

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

100 U/kg de PC y una dosis diaria máxima de 200 U/kg de PC, a menos que la severidad del sangrado justifique el uso de dosis mayores.

Debido a factores específicos de cada paciente, la respuesta a un agente de desvío puede variar y en una situación de sangrado dada, los pacientes que experimentan una respuesta insuficiente a un agente pueden responder a otro. En caso de presentar una respuesta insuficiente a un agente de desvío, se debe contemplar la posibilidad de utilizar otro agente.

Uso pediátrico (niños)

Se cuenta con limitada experiencia en niños menores de seis (6) años. Se debería adaptar el mismo régimen de dosis que en los adultos dependiendo del estado clínico del niño.

1) Hemorragias espontáneas

Hemorragia en las articulaciones, músculos o tejidos blandos

En el caso de hemorragias leves a moderadas, se recomienda una dosis de 50 a 75 U/kg de PC a intervalos de 12 horas. Se debe continuar con el tratamiento hasta que se observe una clara mejoría en los síntomas clínicos, tales como el alivio del dolor, la reducción de la inflamación o la mejoría en la movilidad de las articulaciones.

En caso de presentarse sangrado importante en el tejido blando o muscular, como por ej. hemorragias retroperitoneales, se recomienda una dosis de 100 U/kg de PC a intervalos de 12 horas.

Hemorragia en la membrana mucosa

Se recomienda una dosis de 50 U/kg de PC cada seis (6) horas, realizando una observación cuidadosa del paciente (control visual de la hemorragia y determinación del hematocrito en repetidas ocasiones). Si el sangrado no se detiene, se puede aumentar la dosis a 100 U/kg de PC. No se debe sobrepasar la dosis diaria máxima de 200 U/kg de peso corporal.

Otras hemorragias severas

En el caso de hemorragias severas, como por ej. sangrado en el SNC, se recomienda una dosis de 100 U/kg de PC a intervalos de 12 horas. En casos individuales, FEIBA[®] también se puede administrar a intervalos de seis (6) horas hasta lograr una clara mejoría en el estado clínico. No se debe sobrepasar la dosis diaria máxima de 200 U/kg de peso corporal.

2) Cirugía

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Tomando en cuenta la dosis diaria máxima, se deben administrar de 50 a 100 U/kg de peso corporal a intervalos de hasta seis (6) horas.

3) Profilaxis

- **Profilaxis del sangrado en pacientes con altos títulos de inhibidor y sangrados frecuentes en los que la inducción de tolerancia inmunológica (ITI) ha fallado o no se ha contemplado: se recomienda una dosis de 70 a 100 U/kg de peso corporal cada día de por medio. Esta dosis se puede aumentar hasta 100 U/kg de peso corporal cada día, si el paciente continúa sangrando, o se puede disminuir gradualmente.**
- **Profilaxis del sangrado en pacientes con altos títulos de inhibidor sometidos a ITI (inducción de tolerancia inmunológica): FEIBA[®] se puede administrar concomitantemente con concentrados del factor VIII, en un rango de dosificación de 50 a 100 U/kg de peso corporal, dos veces al día hasta que el inhibidor del factor VIII se reduzca a < 2 unidades Bethesda***

* 1 unidad Bethesda se define como la cantidad de anticuerpo que inhibe 50% de la actividad del factor VIII de plasma humano normal fresco después de su incubación a una temperatura de 37°C durante 2 horas.

Vía de Administración: Intravenosa.

Interacciones: No se debe administrar FEIBA[®] conjuntamente con antifibrinolíticos, tales como, por ej. ácido epsilon-aminocaproico. En caso de que el tratamiento con ambos productos sea necesario, se debe observar un intervalo de por lo menos seis (6) horas entre la administración de un producto y otro.

Al igual que con todos los demás factores de coagulación, no se debe mezclar FEIBA[®] con otros medicamentos antes de su aplicación, puesto esto podría afectar la eficacia y la seguridad del producto. Es recomendable enjuagar un acceso venoso común con una solución salina fisiológica, antes y después de administrar FEIBA[®].

Efectos Adversos: No siempre se presentan efectos secundarios.

Durante seguimiento post-comercialización o ensayos clínicos se han generado informes sobre los siguientes efectos adversos:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Trastornos en la sangre y en el sistema linfático: Coagulación intravascular diseminada (CID), aumento en los títulos de inhibidores.

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones por hipersensibilidad hasta producirse shock (anafilaxis), reacciones alérgicas y urticaria en todo el cuerpo (urticaria).

Trastornos del sistema nervioso: Sensación de adormecimiento en las extremidades (hipoestesia), sensación anormal o reducida (parestesia), derrame (derrame trombótico, derrame embólico), dolor de cabeza, sueño (somnolencia), mareo, alteración del sentido del gusto (disgeusia).

Trastornos cardiacos: Ataque al corazón (infarto cardiaco), palpitaciones (taquicardia)

Trastornos vasculares: Formación de coágulos sanguíneos con flujo rápido hacia los vasos sanguíneos (eventos tromboembólicos), caída en la presión sanguínea (hipotensión), aumento de la presión sanguínea (hipertensión), eritemas

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: Obstrucción de la arteria pulmonar (embolia pulmonar), constricción de las vías respiratorias (broncoespasmos), sibilancias, tos, dificultad para respirar (disnea)

Trastornos gastrointestinales: vómito, diarrea, malestar abdominal, sensación de mareo (nausea)

Trastornos en la piel y en el tejido subcutáneo: Sensación de adormecimiento en la cara, inflamación de la cara, lengua y labios (angioedema), urticaria en todo el cuerpo (urticaria), comezón (prurito), sarpullido.

Trastornos generales y dolencias en el sitio de inyección: Dolor en el sitio de inyección, malestar general, sensación de calor, escalofríos, fiebre, dolor en el pecho, malestar en el pecho.

Investigaciones: Caída o disminución en la presión sanguínea.

Una infusión o una inyección intravenosa rápida puede ocasionar un dolor punzante y una sensación de adormecimiento en la cara y en las extremidades, así como una disminución en la presión sanguínea.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Se han presentado casos de infarto al miocardio después de administrar dosis superiores a la dosis diaria máxima, después de la aplicación prolongada y/o la presencia de factores de riesgo de tromboembolia.

Condición de Venta: Con fórmula médica.

Código ATC: B02BD02.

Norma Farmacológica: 17.5.0.0.N10

3.1.3.13. ALBUMINA HUMANA

Expediente : 20061422
Radicado : 2013043862
Fecha : 2013/04/25
Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S.
Fabricante : Stichting Sanquin Bloedvoorziening.

Composición: Cada mL contiene 200 mg de Albúmina humana (No menos del 95%)

Forma farmacéutica: Solución para infusión.

Indicaciones: Shock hipovolémico: la albúmina se indica en el tratamiento del shock hipovolémico asociado con la pérdida de sangre, el trauma y los procedimientos quirúrgicos. Las soluciones de albúmina son una forma aceptada de resucitación, cuando la terapia con cristaloides no sea efectiva.

Hipoproteinemia: la albúmina se indica en el tratamiento de la hipoproteinemia causada por una pérdida de proteínas plasmáticas. La pérdida de proteínas plasmáticas puede ocurrir por la absorción disminuida en los desórdenes gastrointestinales, por la síntesis inadecuada en las enfermedades crónicas del hígado o por el catabolismo urinario excesivo en las enfermedades crónicas hepáticas.

Contraindicaciones: Pacientes con anemia severa o insuficiencia cardiaca en presencia de un volumen intravascular normal o aumentado como por ejemplo hipertensión, várices, edema pulmonar, diabetes hemorrágica, anemia severa

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

entre otras; en pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas a los preparados de albúmina.

Precauciones y Advertencias: Si existe sospecha de alergia o reacciones anafilácticas requieren discontinuar la inyección. En caso de shock debe implementarse el tratamiento médico estándar.

La albumina debe ser usada con precaución en condiciones donde la hipervolemia y sus consecuencias o hemodilución pueden representar un riesgo para el paciente (Pej: Edema pulmonar, hipertensión, anemia severa anuria renal o post-renal).

El efecto coloide-osmótico de la albúmina humana 200g/L es aproximadamente cuatro veces la del plasma. Por lo tanto, cuando se administre albúmina concentrada, debe cuidarse minuciosamente el estado de hidratación del paciente para evitar la sobrecarga circulatoria e hiperhidratación.

Las Soluciones de albumina no deben ser diluidas con agua para inyecciones esto puede causar hemólisis en el recipiente.

Si comparativamente grandes volúmenes de albúmina son reemplazados deben realizarse controles de coagulación y hematocrito.

Puede ocurrir hipervolemia si la dosis o la velocidad de infusión no se ajustan a la situación circulatoria del paciente. Ante el primer signo clínico de sobrecarga cardiovascular (dolor de cabeza, disnea, congestión de la vena yugular) o incremento de la presión sanguínea, aumento de la presión venosa o edema pulmonar, la infusión debe detenerse inmediatamente

Este producto contiene 100mmol/L de sodio, esto debe considerarse en pacientes con dieta controlada de sodio.

Embarazo y lactancia: la seguridad de la albumina no se ha establecido mediante estudios clínicos controlados. Sin embargo la experiencia clínica sugiere que la albumina no causa efectos dañinos en el periodo de embarazo sobre el feto o el neonato.

No se han realizado estudios de reproducción en animales de experimentación, los estudios disponibles son insuficientes para asegurar la seguridad con respecto a la reproducción, desarrollo del embrión o el feto, el curso de la

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

gestación y el desarrollo peri y post natal. Sin embargo debe considerarse que la albumina es un constituyente normal del plasma humano.

Dosificación y Grupo Etario: La concentración de albumina, dosis y velocidad de infusión deben ajustarse a las necesidades individuales del paciente.

Posología: La dosis requerida depende el tamaño del paciente, la severidad del trauma o daño, y la pérdida de fluido y proteínas.

Debe monitorearse regularmente el desarrollo hemodinámico cuando se administra este medicamento.

Vía de Administración: Intravenosa.

Interacciones: No se han reportado interacciones específicas de la albumina con otros medicamentos.

Efectos Adversos: Reacciones moderadas como urticaria, fiebre, rubor o náuseas ocurren rara vez. Estas reacciones desaparecen normalmente cuando se disminuye la velocidad de infusión o se detiene la infusión. Muy raramente, reacciones severas como shock, pueden ocurrir. En estos casos, la infusión debe detenerse y un tratamiento apropiado debe iniciarse.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

Código ATC: No Informa.

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

- Evaluación Farmacológica.
- Inserto Versión 2013.

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

Composición: Cada mL contiene 200 mg de albúmina humana (No menos del 95%)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Forma farmacéutica: Solución para infusión.

Indicaciones: Shock hipovolémico: la albúmina se indica en el tratamiento del shock hipovolémico asociado con la pérdida de sangre, el trauma y los procedimientos quirúrgicos. Las soluciones de albúmina son una forma aceptada de resucitación, cuando la terapia con cristaloides no sea efectiva.

Hipoproteinemia: la albúmina se indica en el tratamiento de la hipoproteinemia causada por una pérdida de proteínas plasmáticas. La pérdida de proteínas plasmáticas puede ocurrir por la absorción disminuida en los desórdenes gastrointestinales, por la síntesis inadecuada en las enfermedades crónicas del hígado o por el catabolismo urinario excesivo en las enfermedades crónicas hepáticas.

Contraindicaciones: Pacientes con anemia severa o insuficiencia cardiaca en presencia de un volumen intravascular normal o aumentado como por ejemplo hipertensión, várices, edema pulmonar, diabetes hemorrágica, anemia severa entre otras; en pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas a los preparados de albúmina.

Precauciones y Advertencias: Si existe sospecha de alergia o reacciones anafilácticas requieren discontinuar la inyección. En caso de shock debe implementarse el tratamiento médico estándar.

La albúmina debe ser usada con precaución con precaución en condiciones donde la hipervolemia y sus consecuencias o hemodilución pueden representar un riesgo para el paciente (Pej: Edema pulmonar, hipertensión, anemia severa anuria renal o post-renal).

El efecto coloide-osmótico de la albúmina humana 200g/L es aproximadamente cuatro veces la del plasma. Por lo tanto, cuando se administre albúmina concentrada, debe cuidarse minuciosamente el estado de hidratación del paciente para evitar la sobrecarga circulatoria e hiperhidratación.

Las soluciones de albúmina no deben ser diluidas con agua para inyecciones esto puede causar hemólisis en el recipiente.

Si comparativamente grandes volúmenes de albumina son remplazados deben realizarse controles de coagulación y hematocrito.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Puede ocurrir hipervolemia si la dosis o la velocidad de infusión no se ajustan a la situación circulatoria del paciente. Ante el primer signo clínico de sobrecarga cardiovascular (dolor de cabeza, disnea, congestión de la vena yugular) o incremento de la presión sanguínea, aumento de la presión venosa o edema pulmonar, la infusión debe detenerse inmediatamente.

Este producto contiene 100mmol/L de sodio, esto debe considerarse en pacientes con dieta controlada de sodio.

Embarazo y lactancia: la seguridad de la albúmina no se ha establecido mediante estudios clínicos controlados. Sin embargo la experiencia clínica sugiere que la albúmina no causa efectos dañinos en el periodo de embarazo sobre el feto o el neonato.

No se han realizado estudios de reproducción en animales de experimentación, los estudios disponibles son insuficientes para asegurar la seguridad con respecto a la reproducción, desarrollo del embrión o el feto, el curso de la gestación y el desarrollo peri y post natal. Sin embargo debe considerarse que la albumina es un constituyente normal del plasma humano.

Dosificación y Grupo Etario: La concentración de albúmina, dosis y velocidad de infusión deben ajustarse a las necesidades individuales del paciente.

Posología: La dosis requerida depende el tamaño del paciente, la severidad del trauma o daño, y la pérdida de fluido y proteínas.

Debe monitorearse regularmente el desarrollo hemodinámico cuando se administra este medicamento.

Vía de Administración: Intravenosa.

Interacciones: No se han reportado interacciones específicas de la albumina con otros medicamentos.

Efectos Adversos: Reacciones moderadas como urticaria, fiebre, rubor o náuseas ocurren rara vez. Estas reacciones desaparecen normalmente cuando se disminuye la velocidad de infusión o se detiene la infusión.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Muy raramente, reacciones severas como shock, pueden ocurrir. En estos casos, la infusión debe detenerse y un tratamiento apropiado debe iniciarse.

Norma Farmacológica: 17.5.0.0.N10.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

Asimismo, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 2013 para el producto de la referencia.

3.1.3.14. TISSEEL® CONGELADO

Expediente : 20002144
Radicado : 2012151588
Fecha : 2012/04/01
Interesado : Laboratorios Baxter S.A.

Composición:

- Componente 1: Fibrinógeno humano (72-110mg/ml) 40,00000 µmol vial 1 ml solución sellante fibrin.aprot
- Componente 2: Trombina humana 40,00000 µmol vial 1 ml solución sellante fibrin.aprot
- Componente 3: Cloruro de calcio 40,00000 µmol vial 1 ml solución sellante fibrin.aprot

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Tisseel se emplea como tratamiento de apoyo cuando los métodos quirúrgicos tradicionales parecen ser insuficientes: o para mejorar la hemostasia o como adhesivo de tejidos, para mejorar la curación de heridas o para sellar suturas en cirugía vascular y en el tracto gastrointestinal, en procedimientos en el sistema nervioso y en intervenciones quirúrgicas en donde es posible el contacto con el líquido cerebroespinal o la dura madre (p.ej., ent, cirugía oftálmica y cerebral). O para el pegado de tejidos; p.ej., para unir injertos de piel. Tisseel también es eficaz en pacientes que son tratados con la preparación inhibidora de la coagulación heparina.

Contraindicaciones: Uso intrahospitalario, exclusivamente por médico especialista. Embarazo y lactancia.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

El grupo de registros sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre el proceso de fabricación del excipiente Aprotinina sintético reemplazando la Aprotinina de origen Bovino. Adicionalmente solicita conceptuar sobre el inserto allegado mediante radicado No. 2012151588 del 14/12/2012.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el proceso de fabricación del excipiente Aprotinina sintético reemplazando la Aprotinina de origen Bovino para el producto de la referencia.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar el inserto para su evaluación, por cuanto no aparece anexado en la información presentada.

Siendo las 16:30 horas del 15 de julio de 2013, se da por terminada la sesión extra ordinaria presencial y se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

OLGA CLEMENCIA BURITICÁ A.
Miembro SEMPB Comisión Revisora

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

MARIO FRANCISCO GUERRERO PABÓN
Miembro SEMPB Comisión Revisora

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL GUTIERREZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

LUCÍA DEL ROSARIO ARTEAGA DE GARCÍA
Miembro SEMPB Comisión Revisora

CLAUDIA YANETH NIÑO CORDERO
Coordinadora del Grupo de apoyo de las
Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Revisó: CARLOS AUGUSTO SÁNCHEZ ESTUPIÑAN
Director de Medicamentos y Productos Biológicos
Secretario Técnico SEMPB Comisión Revisora

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA