

COMISIÓN REVISORA

**SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
BIOLÓGICOS**

ACTA No. 59

SESIÓN ORDINARIA – PRESENCIAL

20 DE NOVIEMBRE DE 2012

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1. EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS**
 - 3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO.**
 - 3.1.2. PRODUCTO NUEVO.**
 - 3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Dr. Jorge Olarte Caro
Dr. Jesualdo Fuentes González

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



Dra. Olga Clemencia Buriticá Arboleda
Dra. Olga Lucía Melo Trujillo
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón

Secretaria Ejecutiva:
Dra. Nelly Herrera Parra

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

No aplica

3. TEMAS A TRATAR

1. REVISIÓN, DISCUSIÓN Y ACTUALIZACIÓN DEL LISTADO DE MEDICAMENTOS OTC (MEDICAMENTOS DE VENTA SIN FÓRMULA MÉDICA)
2. REVISIÓN Y DISCUSIÓN DE ASPECTOS RELACIONADOS CON LA NORMATIVIDAD INSTITUCIONAL.

3.1. EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS

3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO

3.1.1.1. GIOTRIF®

Expediente : 20052913
Radicado : 2012105339
Fecha : 2012/09/06
Interesado : Boehringer Ingelheim S. A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 20 mg de afatinib base.
Cada tableta recubierta contiene 30 mg de afatinib base.
Cada tableta recubierta contiene 40 mg de afatinib base.
Cada tableta recubierta contiene 50 mg de afatinib base.

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas de administración oral.

Indicaciones: Giotrif® está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) localmente avanzado o

metastásico con mutación (ES) del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

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

Advertencias y Precauciones:

Mutaciones del EGFR:

Al evaluar las mutaciones del EGFR es importante emplear una metodología bien validada y robusta para evitar determinaciones falsamente negativas o falsamente positivas.

Diarrea:

La diarrea es un evento adverso frecuente con el uso de afatinib. La diarrea puede causar deshidratación con o sin insuficiencia renal, que en raras ocasiones se ha traducido en resultados fatales. La diarrea se produjo normalmente dentro de las primeras 2 semanas de tratamiento. Se recomienda iniciar un manejo proactivo de la diarrea para prevenir la deshidratación.

Eventos adversos cutáneos:

Se ha informado la ocurrencia de rash / acné durante el tratamiento. En general, se manifiesta como una erupción eritematosa leve o moderada y una erupción acneiforme, que puede ocurrir o empeorar en las zonas expuestas al sol. Se recomienda el uso de protección anti-solar.

Lactosa:

Este producto contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Uso pediátrico:

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

Mujeres, bajo peso y deterioro renal subyacente:

Se ha observado una mayor exposición a afatinib en pacientes de sexo femenino, pacientes con un peso corporal más bajo y aquellos con un deterioro renal subyacente. Esto podría resultar en un mayor riesgo de desarrollar eventos adversos tales como diarrea, rash / acné y estomatitis. Un seguimiento más detallado se recomienda en pacientes con estos factores de riesgo.

Insuficiencia hepática:

La exposición a afatinib no cambia significativamente en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) o moderada (Child Pugh B) por lo

tanto no se requiere de ajustes a la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. El uso de afatinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C) y su uso en esta población, no se recomienda.

Insuficiencia renal:

Afatinib no ha sido estudiado específicamente en sujetos con insuficiencia renal, sin embargo los datos obtenidos sobre la extensión de su depuración renal permiten afirmar que no es necesario realizar ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se recomienda el tratamiento con afatinib en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml / min).

Dosificación y Grupo Etario: Pacientes adultos, para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), la dosis recomendada de afatinib es de 40 mg por vía oral, una vez al día, cuando se usa como tratamiento de primera línea o en pacientes no tratados previamente con un EGFR TKI.

Para los pacientes con CPNM que recibieron tratamiento previo con un EGFR TKI, la dosis recomendada de afatinib es de 50 mg por vía oral una vez al día.

Es posible reducir la dosis (basado en la gravedad y en la duración de los eventos adversos relacionados con el tratamiento) a una dosis mínima de afatinib de 20 mg una vez al día.

Existe la opción de incrementar la dosis a 50 mg una vez al día, en aquellos pacientes no tratados previamente con EGFR TKI's y que toleren bien la dosis de afatinib de 40 mg.

Vía de administración: Oral.

Interacciones: El afatinib se excreta en su mayoría de forma inalterada y su dependencia de las enzimas CYP450 para su metabolismo es insignificante. Por lo tanto no se espera que existan interacciones con fármacos metabolizados por esta u otras enzimas metabólicas. Por otra parte, afatinib no inhibe ni induce las enzimas del CYP450 por lo que resulta poco probable que se produzcan interacciones con otros fármacos que sí son sus sustratos.

La administración simultánea de ritonavir con afatinib puede incrementar la exposición sistémica (ABC) del afatinib en un 47,6%, sin que se afecte el Tmax. El uso simultáneo de afatinib con los inhibidores potentes de la glicoproteína P (gp-P) puede conducir a una mayor exposición a afatinib por lo que debe utilizarse con precaución. No existe ninguna interacción clínicamente relevante con los alimentos.

Efectos Adversos:

Diarrea.

Rash / acné.

Estomatitis.

Alteraciones de las uñas.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

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 en las concentraciones de 20 mg, 30 mg, 40 mg y 50 mg.

- Evaluación Farmacológica.
- Protección a la información no divulgada de la nueva entidad química según decreto 2085 de 2002.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos adicionales dado que la información aportada no es suficiente para considerar un adecuado balance efectividad/seguridad del producto, en la indicación propuesta.

Adicionalmente el interesado debe allegar toda la información preclínica completa (toxicidad aguda subaguda crónica mutagenicidad teratogenicidad, entre otros.)

3.1.1.2. EGRIFTA

Expediente : 20046193

Radicado : 12074124 / 2012033272 / 2012106998

Fecha : 2012/09/06 – 2012/09/10

Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada vial contiene tesamorelina acetato equivalente a 2 mg de tesamorelina.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución inyectable.

Indicaciones: Egrifta® está indicado para reducir el exceso de grasa abdominal en pacientes infectados con VIH que padecen lipodistrofia.

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



Contraindicaciones:

Ruptura del eje hipotalámico hipofisario, debido a una hipofisectomía, hipopituitarismo, historial de tumores / cirugía en la glándula pituitaria, radiación en la cabeza o traumatismo en la cabeza.

Tumor maligno activo (recién diagnosticado o recurrente).

Embarazo.

Lactancia.

Hipersensibilidad a la tesamorelina o al manitol.

Población pediátrica.

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad.

Pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad en pacientes tratados con Egrifta®. Estas reacciones incluyen prurito, eritema, enrojecimiento, urticaria y otras erupciones cutáneas. En casos de sospecha de reacciones de hipersensibilidad, a los pacientes se les debe aconsejar discontinuar el tratamiento de inmediato y buscar atención médica oportuna.

Neoplasias

Egrifta® induce la liberación de la hormona de crecimiento endógena, un factor de crecimiento conocido. Por lo tanto, los pacientes con tumores malignos activos no deben ser tratados con Egrifta®. Cualquier tumor maligno previamente existente debe estar inactivo y su tratamiento debe haber sido completado antes de iniciar la terapia con Egrifta®.

Para pacientes con historial de tumores malignos tratados y estables, la terapia deberá iniciarse únicamente después de una evaluación cuidadosa del beneficio potencial del tratamiento en relación con el riesgo de una reactivación del tumor maligno subyacente.

Para pacientes con un historial de neoplasias no malignas, la terapia con Egrifta® deberá iniciarse después de una evaluación cuidadosa del beneficio potencial del tratamiento.

Además, la decisión de iniciar la terapia debe ser tomada en consideración de manera cuidadosa en base al creciente riesgo latente de tumores malignos en pacientes VIH positivos.

IGF - 1

Egrifta® estimula la producción de la hormona de crecimiento y aumenta el Factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1 por sus siglas en inglés) en el suero. Dado que el IGF-1 es un factor de crecimiento y se desconoce el efecto de las elevaciones prolongadas en los niveles de IGF-1 durante el

desarrollo o avance de tumores malignos, los niveles de IGF-1 deben monitorearse durante la terapia.

Glucosa

El tratamiento con Egrifta® puede dar como resultado una intolerancia a la glucosa. Deben tomarse precauciones al tratar a pacientes VIH positivos que padecen lipodistrofia con Tesamorelina en el caso de que desarrollen intolerancia a la glucosa o diabetes.

No se cuenta con evidencia de los efectos de Egrifta® en sujetos con diabetes bajo tratamiento con anti-diabéticos.

Retención de fluidos

La retención de fluidos puede ocurrir durante la terapia con Egrifta® piensa que está relacionada con la inducción de la secreción de la hormona de crecimiento. Se manifiesta como un aumento en la turgencia del tejido y una molestia musculoesquelética que da como resultado una variedad de casos adversos (por ejemplo, edema, artralgia, síndrome del túnel carpiano) que son ya sea transitorios o se resuelven al discontinuar el tratamiento.

Reacciones en el sitio de la inyección

El tratamiento con Egrifta® puede asociarse con reacciones en el sitio de la inyección, incluyendo eritema, prurito, dolor, irritación y hematomas en el sitio de la inyección. Con la finalidad de reducir la incidencia de reacciones en el sitio de la inyección, se recomienda alternar el sitio de la inyección a diferentes áreas del abdomen.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos

Dosis: La dosis recomendada de Egrifta® es de 2 mg inyectados de manera subcutánea una vez al día, de preferencia en la mañana.

Si se olvida una dosis, la siguiente dosis deberá aplicarse en la hora programada. La dosis olvidada no debe ser aplicada.

El producto debe administrarse de inmediato después de la reconstitución.

Las jeringas y las agujas necesarias para la administración del producto deben utilizarse sólo una vez.

Hecha la mezcla, Egrifta® debe utilizarse de inmediato y desechar cualquier porción de no utilizada.

No almacenar la mezcla.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Acta No. 28 de 2012 numeral 3.1.1.3 para continuar con el trámite de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva entidad química.
- Protección de datos según el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Tesamorelina V1 Sept.2011.
- Información para prescribir Tesamorelina V1 Sept.2011.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda no aprobar el producto de la referencia teniendo en cuenta que hacen falta estudios para determinar los siguientes aspectos:

- La seguridad a largo plazo (mayor a 1 año) que evalúe los efectos cardiovasculares y endocrinos
- La adherencia a los antirretrovirales (ARV) en pacientes que reciben el medicamento (tesamorelina).
- La evaluación de los pacientes con respuesta insuficiente al manejo de la lipodistrofia

3.1.1.3. NESINA

Expediente : 20052802
Radicado : 2012104113
Fecha : 2012/09/04
Interesado : Laboratorios Farmacol S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene 6.25 mg de Alogliptina.
Cada tableta contiene 12.5 mg de Alogliptina.
Cada tableta contiene 25 mg de Alogliptina.

Forma farmacéutica: Tabletas.

Indicaciones: Incresina (Alogliptina) está indicado para adultos con diabetes mellitus tipo 2 (T2DM) para mejorar el control glucémico:

- Como un complemento a la dieta y al ejercicio.
- Como un complemento al tratamiento con metformina cuando la dieta y el ejercicio además de la metformina no ofrecen un control glucémico adecuado.

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



- Como un complemento al tratamiento con una sulfonilúrea (SU) cuando la dieta y el ejercicio además de la (SU) no ofrecen un control glucémico adecuado .
- Como un complemento al tratamiento con una tiazolidinediona (TZD) cuando la dieta y el ejercicio además de la (TZD) no ofrecen un control glucémico adecuado.
- Como un complemento al tratamiento con insulina cuando la dieta y el ejercicio además de la insulina no ofrecen un control glucémico adecuado.

Incesina no debe ser usado en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (diabetes tipo1), o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes.

Advertencias y Precauciones: No han existido estudios clínicos que establezcan evidencia concluyente de reducción de riesgo macrovascular con Incesina o ningún otro fármaco oral anti-diabético.

Se recomiendan dosis más bajas de Incesina en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa. No es necesario ningún ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática moderada. Categoría B de Embarazo

No se sabe si la alogliptina sea excretada en la leche humana. Se debe tener precaución cuando administre Incesina a mujeres lactando.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis recomendada de Incesina es de 25 mg una vez al día, como monoterapia o como terapia en combinación.

Incesina puede ser tomado con o sin alimento.

Pacientes con Insuficiencia Renal

- Para pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina [CrCl] ≥ 50 ml/min, que corresponde aproximadamente a los niveles de creatinina en suero de ≤ 1.7 mg/dL en hombres y ≤ 1.5 mg/dL en mujeres), no es necesario ningún ajuste de la dosis de Incesina.
- Para pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl ≥ 30 a < 50 ml/min, que corresponde aproximadamente a los niveles de creatinina en suero de > 1.7 a ≤ 3.0 mg/dL en hombres y > 1.5 a ≤ 2.5 mg/dL en mujeres), la mitad de la dosis terapéutica de Incesina debe ser administrada (12.5 mg una vez al día).
- Para pacientes con insuficiencia renal severa (CrCl < 30 ml/min, que corresponde aproximadamente a niveles de creatinina en suero de > 3.0 mg/dL en hombres y > 2.5 mg/dL en mujeres) o con Enfermedad Renal Terminal que requiere diálisis, un cuarto de la dosis terapéutica de

Incesina debe ser administrada (6.25 mg una vez al día). Incesina puede ser administrado sin considerar el tiempo de la diálisis.

Debido a que existe una necesidad para el ajuste de dosis con base en la función renal, se recomienda la evaluación de la función renal antes del inicio de terapia con Incesina y periódicamente después de éste. La depuración de la creatinina puede ser estimada a partir de la creatinina en suero utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault.

Vía de administración: Oral.

Interacciones: La alogliptina es principalmente excretada por vía renal y el metabolismo a través del citocromo (CYP) es mínimo. No se observaron interacciones fármaco-fármaco con los sustratos de CYP o los inhibidores probados, o con fármacos excretados por vía renal.

Efectos Adversos: Prurito, exantema, dolor de cabeza, dolor abdominal, dolor faringolaríngeo, y reacciones de hipersensibilidad.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia en las concentraciones de 6,25 mg, 12,5 mg y 25 mg.:

- Evaluación Farmacológica.
- Protección de la molécula Alogliptina según decreto 2085 de 2002.
- Inserto.
- Información para prescribir Version 01-120830.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar más estudios clínicos a más largo plazo y comparativos que permitan determinar más adecuadamente el perfil de efectividad y seguridad del producto frente a otros de actividad similar ya comercializados

3.1.1.4. MEPACT

Expediente : 20052480
Radicado : 2012100506
Fecha : 2012/08/28

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



Interesado : Laboratorios Farmacol S.A.S.

Composición: Cada frasco contiene 4 mg de polvo para suspensión, la solución reconstituida contiene 0,08 mg / mL de mifamurtida.

Forma farmacéutica: Polvo para suspensión para perfusión.

Indicaciones: Mepact está indicado en niños, adolescentes y adultos jóvenes para el tratamiento del osteosarcoma de alto grado resecable no metastásico después de una resección quirúrgica macroscópicamente completa. Se utiliza en combinación con quimioterapia postoperatoria combinada.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Uso simultáneo con ciclosporina, antiinflamatorios esteroideos u otros inhibidores de la calcineurina. Uso simultáneo con antiinflamatorios no esteroideos en altas dosis (AINE, inhibidores de la ciclooxigenasa).

Precauciones y Advertencias:

Mepact no está recomendado para su uso en niños menores de 2 años

Mepact no debe utilizarse durante el embarazo, ni en mujeres que no utilicen un método anticonceptivo eficaz.

La decisión de continuar o suspender el periodo de lactancia o de continuar o suspender el tratamiento con Mepact debe tomarse teniendo en cuenta los efectos beneficiosos de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con Mepact para la madre.

En pacientes con antecedentes de asma u otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, debe considerarse la administración de broncodilatadores con carácter profiláctico.

La administración de Mepact se asoció frecuentemente con neutropenia transitoria, generalmente cuando se utilizó en combinación con quimioterapia. Deben vigilarse y controlarse adecuadamente los episodios de fiebre neutropénica. Mepact puede administrarse durante períodos de neutropenia, pero la fiebre posterior atribuida al tratamiento debe vigilarse estrechamente. Cuando la fiebre o los escalofríos persistan durante más de 8 horas después de la administración de Mepact debe tenerse en cuenta una posible sepsis.

Debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedades autoinmunes, inflamatorias u otras enfermedades relacionadas con el colágeno.

Los pacientes con antecedentes de trombosis venosa, hipertensión de Grado 4 o trastornos cardiovasculares inestables deben vigilarse estrechamente durante la administración de Mepact. Si los síntomas persisten o empeoran, debe retrasarse o interrumpirse la administración.

Se han asociado reacciones alérgicas ocasionales con el tratamiento de Mepact, como xantema y dificultad para respirar.

Se han establecido la seguridad y la eficacia en estudios realizados en pacientes de 2 a 30 años tras la diagnosis inicial.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis recomendada de mifamurtida es de 2 mg/m² de superficie corporal para todos los pacientes. Debe administrarse como terapia adyuvante después de la resección: Durante las 12 primeras semanas se administrará dos veces por semana, con al menos 3 días de diferencia, y en las 24 semanas posteriores se administrará una vez a la semana, con un total de 48 infusiones en 36 semanas.

Vía de administración: Intravenosa.

Interacciones: El uso de Mepact en combinación con ciclosporina u otros inhibidores de la calcineurina está contraindicado debido a su supuesto efecto sobre los macrófagos esplénicos y la función fagocítica mononuclear

Asimismo, se ha demostrado in vitro que los AINE en altas dosis (inhibidores de la ciclooxigenasa) pueden bloquear el efecto de activación de los macrófagos que tiene la mifamurtida liposomal. Por consiguiente, el uso de AINE en altas dosis está contraindicado.

Puesto que la mifamurtida actúa por estimulación del sistema inmune, debe evitarse el uso crónico o rutinario de los corticosteroides durante el tratamiento con Mepact. Debe evitarse el uso de dexametasona como antiemético.

Efectos Adversos: Se han notificado casos de anemia con más frecuencia cuando Mepact se utiliza conjuntamente con agentes quimioterapéuticos. Otros efectos adversos son: Cefalea, anorexia, mareo, taquicardia leve o moderada, hipertensión, hipotensión, disnea, tos, taquipnea, estreñimiento, dolor abdominal, hiperhidrosis, mialgia, dolor de espalda, dolor de extremidades, escalofríos, fiebre, fatiga, hipotermia, malestar general, astenia y dolor torácico.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

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

- Evaluación Farmacológica.
- Protección de datos para la molécula Mifamurtida según decreto 2085 de 2002
- Inserto.
- Información para prescribir versión 01-120815.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar estudios clínicos actualizados que permitan evaluar cual es la utilidad del medicamento frente a otros comercializados, para la indicación propuesta

**3.1.1.5. SIGNIFOR® 0.3 mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE.
SIGNIFOR® 0.6 mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE.
SIGNIFOR® 0.9 mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE.**

Expediente : 20049518
Radicado : 12078555
Fecha : 2012/09/21
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada ampolla de 1 mL de solución contiene:

0.3 mg de pasireotida libre (como diaspartato 0.3762 mg)
0.6 mg de pasireotida libre (como diaspartato 0.7524 mg)
0.9 mg de pasireotida libre (como diaspartato 1.1286 mg)

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Signifor está indicado para el tratamiento de los pacientes con: Enfermedad de Cushing en los que está indicado el tratamiento médico.

Contraindicaciones: Disfunción hepática grave (clase C de Child Pugh).

Precauciones y Advertencias:

Hipocortisolismo

El tratamiento con Signifor provoca una supresión rápida de la secreción de corticotropina (ACTH) en los pacientes con enfermedad de Cushing. Al igual

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



que sucede con cualquier otro tratamiento eficaz de la hipofísis, la supresión rápida y total o casi total de ACTH puede provocar una disminución de las concentraciones circulantes de cortisol y derivar potencialmente en un hipocortisolismo o hipoadrenalismo transitorio.

En el estudio de fase III realizado en pacientes con enfermedad de Cushing, se han notificado casos de hipocortisolismo, generalmente en los dos primeros meses de tratamiento. Salvo el único caso de interrupción del tratamiento, el resto de los casos pudieron manejarse mediante la reducción de la dosis de Signifor o la adición de un tratamiento breve a base de dosis reducidas de glucocorticoesteroides.

Por consiguiente, es necesario someter a observación e instruir a los pacientes acerca de los signos y síntomas que acompañan al hipocortisolismo (como debilidad, cansancio, anorexia, náuseas, vómitos, hipotensión, hiponatremia o hipoglucemia). Si se confirma el hipocortisolismo, podría ser necesario administrar una terapia sustitutiva transitoria con glucocorticoides exógenos o reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con Signifor.

Metabolismo de la glucosa

Como con otros análogos de la somatostatina, se han observado alteraciones de la glucemia en voluntarios sanos y pacientes tratados con pasireotida. En los ensayos clínicos de la pasireotida se observó hiperglucemia y, con menor frecuencia, hipoglucemia.

El desarrollo de la hiperglucemia parece guardar relación con la disminución de la secreción de insulina (especialmente en el período posterior a la administración) y de las hormonas incretinas (como el péptido 1 glucagonoide [GLP-1] y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa [GIP]). En los pacientes con afecciones prediabéticas o con diabetes mellitus establecida se apreció un mayor grado de hiperglucemia. En la mayoría de los pacientes que padecieron hiperglucemia, la afección cedió con un tratamiento antidiabético adecuado. Los casos en que debió reducirse la dosis o suspenderse el tratamiento con pasireotida debido a hiperglucemia fueron infrecuentes.

Antes de iniciar un tratamiento con pasireotida se debe determinar el estado glucémico (glucosa plasmática en ayunas [GPA]/hemoglobina A1c [HbA1c]). La supervisión de la GPA/HbA1c durante el tratamiento debe hacerse según las directrices establecidas. La glucemia será controlada semanalmente por el propio paciente o mediante determinaciones de la GPA durante los dos o tres primeros meses de tratamiento y de forma periódica después, según las necesidades clínicas. Después de retirar el tratamiento, se debe efectuar un control glucémico (p. ej., de la GPA o la HbA1c) según la práctica clínica.

Si un paciente tratado con Signifor padece hiperglucemia, se recomienda la instauración de un tratamiento antidiabético o el ajuste de dicho tratamiento, de conformidad con las directrices establecidas para el tratamiento de la hiperglucemia. Si, pese al tratamiento médico apropiado, la hiperglucemia no logra controlarse, debe reducirse la dosis de pasireotida (Signifor) o suspenderse el tratamiento.

Los pacientes aquejados de enfermedad de Cushing con control inadecuado de la glucemia (definido por cifras de HbA1c >8% mientras reciben tratamiento antidiabético) pueden ser más propensos a padecer hiperglucemia grave y complicaciones conexas.

Acontecimientos cardiovasculares

Se ha notificado bradicardia con el uso de pasireotida. Los pacientes con cardiopatías o factores de riesgo de bradicardia (como antecedentes de bradicardia clínicamente significativa o infarto agudo de miocardio, bloqueo auriculoventricular de grado elevado, insuficiencia cardíaca congestiva [clase III o IV de la NYHA], angina de pecho inestable, taquicardia ventricular sostenida y fibrilación ventricular) deben ser objeto de una observación cuidadosa. Puede ser necesario ajustar la dosis de fármacos como los betabloqueantes, los antagonistas del calcio o los agentes que regulan el equilibrio electrolítico.

En dos estudios con voluntarios sanos se ha visto que la pasireotida prolonga el intervalo QT del electrocardiograma (ECG). Se desconoce el significado clínico de dicha prolongación.

En los estudios clínicos efectuados en pacientes con enfermedad de Cushing se observó un QTcF >500 ms en dos de 201 pacientes. Esos episodios fueron esporádicos y de manifestación aislada sin consecuencias clínicas evidentes. Tampoco se observaron episodios de taquicardia ventricular en entorchado en dichos estudios ni en los estudios clínicos efectuados en otras poblaciones de pacientes.

La pasireotida debe utilizarse con cuidado en pacientes que corren un riesgo significativo de padecer una prolongación del QT, como aquellos:

- Con síndrome de QT largo congénito;
- Con cardiopatías no controladas o importantes, tales como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradicardia clínicamente significativa.
- Que toman antiarrítmicos u otras sustancias capaces de prolongar el QT.
- Con hipopotasemia o hipomagnesemia.

Se aconseja la supervisión de cualquier anomalía en el intervalo QTc y se recomienda la realización de un ECG antes de iniciar el tratamiento con Signifor y cuando esté indicado clínicamente. La hipopotasemia o hipomagnesemia deben corregirse antes de administrar Signifor y vigilarse de forma periódica durante la terapia.

Pruebas de la función hepática

Se han observado elevaciones transitorias leves de las cifras de aminotransferasas en sujetos sanos y pacientes tratados con pasireotida. También se han observado unos pocos casos de elevaciones simultáneas de la ALT (alanina-aminotransferasa) de más del triple del LSN (límite superior del intervalo normal de valores) y de la bilirrubina de más del doble del LSN. Se recomienda la supervisión de la función hepática antes y después de 1 o 2 semanas y de 2 o 3 meses de tratamiento con Signifor. Posteriormente, dicha función debe supervisarse cuando se considere adecuado clínicamente.

En los pacientes con cifras elevadas de transaminasas se debe realizar una segunda evaluación de la función hepática para confirmar este resultado. Si el resultado se confirma, será necesario efectuar un control frecuente de la función hepática del paciente hasta que las cifras desciendan a los niveles previos al tratamiento. Es necesario retirar el tratamiento con pasireotida si el paciente padece ictericia u otros signos indicativos de una significativa disfunción hepática, en caso de elevaciones sostenidas de las cifras de AST (aspartato-aminotransferasa) o de ALT (alanina-aminotransferasa) de por lo menos un quíntuplo del LSN, o si ocurren elevaciones de las cifras de ALT o de AST de más del triple del LSN acompañadas simultáneamente de alzas de la bilirrubina de más del doble del LSN. Después de interrumpir el tratamiento con pasireotida se debe supervisar al paciente hasta que se hayan resuelto esos trastornos. No se debe reanudar el tratamiento.

Vesícula biliar y acontecimientos biliares

La coleditiasis es una reacción adversa conocida del uso prolongado de los análogos de la somatostatina y ha sido notificada a menudo en los estudios clínicos de la pasireotida. Por lo tanto, se recomienda efectuar una ecografía de la vesícula biliar antes del tratamiento con Signifor y cada 6 ó 12 meses durante el mismo. En los pacientes que reciben Signifor, la presencia de cálculos biliares es casi siempre asintomática; los cálculos sintomáticos se deben tratar conforme a la práctica clínica.

Hormonas hipofisarias

La deficiencia de hormonas secretadas por la hipófisis es una secuela frecuente de la cirugía transesfenoidal y aún más frecuente de la radioterapia de la hipófisis. Por ese motivo, los pacientes con enfermedad de Cushing de tipo persistente o recurrente pueden presentar déficits de una o más hormonas

hipofisarias. Como la actividad farmacológica de la pasireotida es similar a la de la somatostatina, no se puede descartar la posibilidad de que se produzca la inhibición de hormonas hipofisarias distintas de la ACTH. Así pues, se debe vigilar la función de la hipófisis (tirotropina [TSH]/tiroxina no unida a proteína [T4 libre], somatotropina [GH]/factor de crecimiento insulinoide 1 [IGF-1]) antes de comenzar el tratamiento con Signifor y de forma periódica durante el mismo, cuando proceda clínicamente.

Interacciones farmacológicas

La pasireotida puede reducir la biodisponibilidad relativa de la ciclosporina. La coadministración de Signifor y ciclosporina puede exigir un ajuste de la dosis de ciclosporina para mantener la concentración terapéutica del fármaco.

Dosificación y grupo etario:

Población destinataria general

Adultos

La dosis inicial recomendada de Signifor es de 0,9 mg administrados por inyección subcutánea (s.c.) dos veces al día. En los pacientes con prediabetes o diabetes mellitus es posible administrar una dosis inicial de 0,6 mg dos veces al día.

El tratamiento de presuntas reacciones adversas puede requerir la reducción temporal de la dosis de Signifor. Se sugiere hacerlo mediante disminuciones de 0,3 mg dos veces al día.

Al cabo de dos meses de tratamiento con Signifor se debe evaluar el beneficio clínico del paciente. Los pacientes que experimenten un beneficio clínico (una reducción clínicamente significativa del cortisol libre en orina [CLO] o una mejora de los signos o síntomas de la enfermedad) deben seguir recibiendo Signifor mientras el tratamiento resulte beneficioso. En los pacientes que no experimenten un beneficio clínico con Signifor se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento.

En los pacientes con respuesta estable debe tenerse en cuenta la reducción individualizada de la dosis, a criterio del médico responsable.

Poblaciones especiales

Pacientes con disfunción renal:

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal.

Pacientes con disfunción hepática

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



No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh). La dosis inicial recomendada en los pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh) es de 0,3 mg administrada dos veces al día. La dosis máxima recomendada en los pacientes con disfunción hepática moderada es de 0,6 mg administrada dos veces al día. Signifor no debe utilizarse en los pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child Pugh).

Pacientes pediátricos

No se recomienda el uso de Signifor en pacientes pediátricos con enfermedad de Cushing, pues no se han obtenido datos clínicos en menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada

Se tienen datos escasos sobre el uso de Signifor en pacientes mayores de 65 años, pero no existen indicios de que sea necesario ajustar la dosis en estos pacientes.

Parto

No se dispone de datos en seres humanos. Los estudios en ratas no indican efectos en el parto.

Embarazo

No se han realizado estudios comparativos adecuados en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no han revelado efectos tóxicos en la reproducción. Se desconoce el riesgo para el ser humano. Signifor debe prescribirse a las gestantes únicamente en caso de fuerza mayor.

Lactancia

No se sabe si la pasireotida pasa a la leche materna. Los datos obtenidos en ratas revelan que la pasireotida se elimina en la leche. Las madres lactantes no deben utilizar Signifor, pues no se puede descartar que existan riesgos para el lactante.

Fecundidad

Se desconoce si la pasireotida afecta a la fecundidad humana. Los estudios en ratas revelan efectos en el aparato reproductor femenino.

Condición de Venta: Venta con fórmula facultativa.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Acta No. 40 de 2012 numeral 3.1.1.3., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia.

- Evaluación Farmacológica.
- Inclusión en normas Farmacológicas y asignación de la norma.
- Clasificación como nueva entidad química y protección de los datos de prueba según decreto 2085 de 2002.
- Indicaciones, Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones.
- Posología.
- Condición de Venta.
- Inserto / prospecto internacional y Declaración Sucinta de fecha de distribución 24 de febrero de 2012.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los productos de la referencia:

Composición: Cada ampolla de 1 mL de solución contiene:

0.3 mg de pasireotida libre (como diaspartato 0.3762 mg)

0.6 mg de pasireotida libre (como diaspartato 0.7524 mg)

0.9 mg de pasireotida libre (como diaspartato 1.1286 mg)

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones:

**Signifor está indicado para el tratamiento de los pacientes con:
Enfermedad de Cushing en los que está indicado el tratamiento médico.**

Contraindicaciones: Disfunción hepática grave (clase C de Child Pugh).

Precauciones y Advertencias:

Hipocortisolismo

El tratamiento con Signifor provoca una supresión rápida de la secreción de corticotropina (ACTH) en los pacientes con enfermedad de Cushing. Al igual que sucede con cualquier otro tratamiento eficaz de la hipófisis, la supresión rápida y total o casi total de ACTH puede provocar una disminución de las concentraciones circulantes de cortisol y derivar potencialmente en un hipocortisolismo o hipoadrenalismo transitorio.

En el estudio de fase III realizado en pacientes con enfermedad de Cushing, se han notificado casos de hipocortisolismo, generalmente en los dos primeros meses de tratamiento. Salvo el único caso de interrupción del tratamiento, el resto de los casos pudieron manejarse mediante la reducción de la dosis de Signifor o la adición de un tratamiento breve a base de dosis reducidas de glucocorticoesteroides.

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



Por consiguiente, es necesario someter a observación e instruir a los pacientes acerca de los signos y síntomas que acompañan al hipocortisolismo (como debilidad, cansancio, anorexia, náuseas, vómitos, hipotensión, hiponatremia o hipoglucemia). Si se confirma el hipocortisolismo, podría ser necesario administrar una terapia sustitutiva transitoria con glucocorticoides exógenos o reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con Signifor.

Metabolismo de la glucosa

Como con otros análogos de la somatostatina, se han observado alteraciones de la glucemia en voluntarios sanos y pacientes tratados con pasireotida. En los ensayos clínicos de la pasireotida se observó hiperglucemia y, con menor frecuencia, hipoglucemia.

El desarrollo de la hiperglucemia parece guardar relación con la disminución de la secreción de insulina (especialmente en el período posterior a la administración) y de las hormonas incretinas (como el péptido 1 glucagonoide [GLP-1] y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa [GIP]). En los pacientes con afecciones prediabéticas o con diabetes mellitus establecida se apreció un mayor grado de hiperglucemia. En la mayoría de los pacientes que padecieron hiperglucemia, la afección cedió con un tratamiento antidiabético adecuado. Los casos en que debió reducirse la dosis o suspenderse el tratamiento con pasireotida debido a hiperglucemia fueron infrecuentes.

Antes de iniciar un tratamiento con pasireotida se debe determinar el estado glucémico (glucosa plasmática en ayunas [GPA]/hemoglobina A1c [HbA1c]). La supervisión de la GPA/HbA1c durante el tratamiento debe hacerse según las directrices establecidas. La glucemia será controlada semanalmente por el propio paciente o mediante determinaciones de la GPA durante los dos o tres primeros meses de tratamiento y de forma periódica después, según las necesidades clínicas. Después de retirar el tratamiento, se debe efectuar un control glucémico (p. ej., de la GPA o la HbA1c) según la práctica clínica.

Si un paciente tratado con Signifor padece hiperglucemia, se recomienda la instauración de un tratamiento antidiabético o el ajuste de dicho tratamiento, de conformidad con las directrices establecidas para el tratamiento de la hiperglucemia. Si, pese al tratamiento médico apropiado, la hiperglucemia no logra controlarse, debe reducirse la dosis de pasireotida (Signifor) o suspenderse el tratamiento.

Los pacientes aquejados de enfermedad de Cushing con control inadecuado de la glucemia (definido por cifras de HbA1c >8% mientras reciben tratamiento antidiabético) pueden ser más propensos a padecer hiperglucemia grave y complicaciones conexas.

Acontecimientos cardiovasculares

Se ha notificado bradicardia con el uso de pasireotida. Los pacientes con cardiopatías o factores de riesgo de bradicardia (como antecedentes de bradicardia clínicamente significativa o infarto agudo de miocardio, bloqueo auriculoventricular de grado elevado, insuficiencia cardíaca congestiva [clase III o IV de la NYHA], angina de pecho inestable, taquicardia ventricular sostenida y fibrilación ventricular) deben ser objeto de una observación cuidadosa. Puede ser necesario ajustar la dosis de fármacos como los betabloqueantes, los antagonistas del calcio o los agentes que regulan el equilibrio electrolítico.

En dos estudios con voluntarios sanos se ha visto que la pasireotida prolonga el intervalo QT del electrocardiograma (ECG). Se desconoce el significado clínico de dicha prolongación.

En los estudios clínicos efectuados en pacientes con enfermedad de Cushing se observó un QTcF >500 ms en dos de 201 pacientes. Esos episodios fueron esporádicos y de manifestación aislada sin consecuencias clínicas evidentes. Tampoco se observaron episodios de taquicardia ventricular en entorchado en dichos estudios ni en los estudios clínicos efectuados en otras poblaciones de pacientes.

La pasireotida debe utilizarse con cuidado en pacientes que corren un riesgo significativo de padecer una prolongación del QT, como aquellos:

- Con síndrome de QT largo congénito;
- Con cardiopatías no controladas o importantes, tales como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradicardia clínicamente significativa.
- Que toman antiarrítmicos u otras sustancias capaces de prolongar el QT.
- Con hipopotasemia o hipomagnesemia.

Se aconseja la supervisión de cualquier anomalía en el intervalo QTc y se recomienda la realización de un ECG antes de iniciar el tratamiento con Signifor y cuando esté indicado clínicamente. La hipopotasemia o hipomagnesemia deben corregirse antes de administrar Signifor y vigilarse de forma periódica durante la terapia.

Pruebas de la función hepática

Se han observado elevaciones transitorias leves de las cifras de aminotransferasas en sujetos sanos y pacientes tratados con pasireotida. También se han observado unos pocos casos de elevaciones simultáneas de la ALT (alanina-aminotransferasa) de más del triple del LSN (límite superior del intervalo normal de valores) y de la bilirrubina de más del doble del LSN. Se recomienda la supervisión de la función hepática antes y después de 1 o 2 semanas y de 2 o 3 meses de tratamiento con Signifor. Posteriormente, dicha función debe supervisarse cuando se considere adecuado clínicamente.

En los pacientes con cifras elevadas de transaminasas se debe realizar una segunda evaluación de la función hepática para confirmar este resultado. Si el resultado se confirma, será necesario efectuar un control frecuente de la función hepática del paciente hasta que las cifras descendan a los niveles previos al tratamiento. Es necesario retirar el tratamiento con pasireotida si el paciente padece ictericia u otros signos indicativos de una significativa disfunción hepática, en caso de elevaciones sostenidas de las cifras de AST (aspartato-aminotransferasa) o de ALT (alanina-aminotransferasa) de por lo menos un quíntuplo del LSN, o si ocurren elevaciones de las cifras de ALT o de AST de más del triple del LSN acompañadas simultáneamente de alzas de la bilirrubina de más del doble del LSN. Después de interrumpir el tratamiento con pasireotida se debe supervisar al paciente hasta que se hayan resuelto esos trastornos. No se debe reanudar el tratamiento.

Vesícula biliar y acontecimientos biliares

La coleditiasis es una reacción adversa conocida del uso prolongado de los análogos de la somatostatina y ha sido notificada a menudo en los estudios clínicos de la pasireotida. Por lo tanto, se recomienda efectuar una ecografía de la vesícula biliar antes del tratamiento con Signifor y cada 6 ó 12 meses durante el mismo. En los pacientes que reciben Signifor, la presencia de cálculos biliares es casi siempre asintomática; los cálculos sintomáticos se deben tratar conforme a la práctica clínica.

Hormonas hipofisarias

La deficiencia de hormonas secretadas por la hipófisis es una secuela frecuente de la cirugía transesfenoidal y aún más frecuente de la radioterapia de la hipófisis. Por ese motivo, los pacientes con enfermedad de Cushing de tipo persistente o recurrente pueden presentar déficits de una o más hormonas hipofisarias. Como la actividad farmacológica de la pasireotida es similar a la de la somatostatina, no se puede descartar la posibilidad de que se produzca la inhibición de hormonas hipofisarias distintas de la ACTH. Así pues, se debe vigilar la función de la hipófisis

(tirotropina [TSH]/tiroxina no unida a proteína [T4 libre], somatotropina [GH]/factor de crecimiento insulinoide 1 [IGF-1]) antes de comenzar el tratamiento con Signifor y de forma periódica durante el mismo, cuando proceda clínicamente.

Interacciones farmacológicas

La pasireotida puede reducir la biodisponibilidad relativa de la ciclosporina. La coadministración de Signifor y ciclosporina puede exigir un ajuste de la dosis de ciclosporina para mantener la concentración terapéutica del fármaco.

Dosificación y grupo etario:

Población destinataria general

Adultos

La dosis inicial recomendada de Signifor es de 0,9 mg administrados por inyección subcutánea (s.c.) dos veces al día. En los pacientes con prediabetes o diabetes mellitus es posible administrar una dosis inicial de 0,6 mg dos veces al día.

El tratamiento de presuntas reacciones adversas puede requerir la reducción temporal de la dosis de Signifor. Se sugiere hacerlo mediante disminuciones de 0,3 mg dos veces al día.

Al cabo de dos meses de tratamiento con Signifor se debe evaluar el beneficio clínico del paciente. Los pacientes que experimenten un beneficio clínico (una reducción clínicamente significativa del cortisol libre en orina [CLO] o una mejora de los signos o síntomas de la enfermedad) deben seguir recibiendo Signifor mientras el tratamiento resulte beneficioso. En los pacientes que no experimenten un beneficio clínico con Signifor se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento.

En los pacientes con respuesta estable debe tenerse en cuenta la reducción individualizada de la dosis, a criterio del médico responsable.

Poblaciones especiales

Pacientes con disfunción renal:

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal.

Pacientes con disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh). La dosis inicial recomendada en los pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh) es de 0,3 mg administrada dos veces al día. La dosis máxima recomendada en los pacientes con disfunción hepática moderada es de 0,6 mg administrada dos veces al día. Signifor no debe utilizarse en los pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child Pugh).

Pacientes pediátricos

No se recomienda el uso de Signifor en pacientes pediátricos con enfermedad de Cushing, pues no se han obtenido datos clínicos en menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada

Se tienen datos escasos sobre el uso de Signifor en pacientes mayores de 65 años, pero no existen indicios de que sea necesario ajustar la dosis en estos pacientes.

Parto

No se dispone de datos en seres humanos. Los estudios en ratas no indican efectos en el parto.

Embarazo

No se han realizado estudios comparativos adecuados en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no han revelado efectos tóxicos en la reproducción. Se desconoce el riesgo para el ser humano. Signifor debe prescribirse a las gestantes únicamente en caso de fuerza mayor.

Lactancia

No se sabe si la pasireotida pasa a la leche materna. Los datos obtenidos en ratas revelan que la pasireotida se elimina en la leche. Las madres lactantes no deben utilizar Signifor, pues no se puede descartar que existan riesgos para el lactante.

Fecundidad

Se desconoce si la pasireotida afecta a la fecundidad humana. Los estudios en ratas revelan efectos en el aparato reproductor femenino.

Condición de Venta: Venta con fórmula facultativa.

Norma farmacológica: 9.2.3.0.N10

La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos recomienda declarar el principio activo pasireotida (diaspartato) como nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002.

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

3.1.2. PRODUCTO NUEVO.

3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO

3.1.3.1. GENFILGRAS (PEGFILGRASTIM 6 mg / 0.6 mL)

Expediente : 20044977
Radicado : 2012109082 / 2012018666
Fecha : 2012/09/14
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano LAFRANCOL S.A

Composición: Cada jeringa prellenada contiene 6 mg de pegfilgrastim en 0.6 mL de solución inyectable.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica (con excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a pegfilgrastim, filgrastim, proteínas producidas en E. coli o a los excipientes.

Precauciones y Advertencias: La aparición de síntomas respiratorios, tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltrados pulmonares y deterioro de la función pulmonar, junto con un aumento del recuento de granulocitos neutrófilos, pueden ser los síntomas preliminares del síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA). En estas circunstancias, deberá suspenderse la administración de Pegfilgrastim, de acuerdo con el criterio del médico, quien indicará el tratamiento adecuado.

El aumento del tamaño del bazo se ha presentado con frecuencia, pero generalmente ha sido asintomático. Los casos de ruptura del bazo han sido extraordinarios entre los donantes sanos y los pacientes, después de la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos. En algunos casos la ruptura del bazo ha tenido un desenlace fatal. Por consiguiente, el tamaño del bazo deberá ser controlado clínicamente (mediante ultrasonido). Se debe considerar la posibilidad de diagnóstico de ruptura esplénica en los donantes o pacientes que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o dolor de hombro.

El tratamiento con Neulastim solo no evita la trombocitopenia ni la anemia, debidas al mantenimiento de las dosis completas de quimioterapia mielosupresora en el esquema prescripto. Se recomienda el control regular del recuento de plaquetas y del hematocrito

El Pegfilgrastim no se debe usar para aumentar la dosis de quimioterapia citotóxica más allá del esquema posológico recomendado.

En la literatura se ha informado que los recuentos elevados de leucocitos son un factor pronóstico desfavorable en los pacientes con anemia de células falciformes. Por lo tanto, los médicos deberán tomar precauciones cuando indiquen Pegfilgrastim a pacientes con anemia de células falciformes, deberán controlar los parámetros clínicos apropiados y el resultado de los análisis de laboratorio, además deberán estar atentos a la posible asociación de Pegfilgrastim con el aumento del tamaño del bazo y las crisis vaso-oclusivas. En menos del 1% de los pacientes tratados con Pegfilgrastim se han observado recuento de glóbulos blancos iguales o superiores a $100 \times 10^9/l$. No se ha presentado ningún informe sobre la aparición de acontecimientos adversos atribuibles directamente a este grado de leucocitosis. Esta elevación de glóbulos blancos es transitoria, normalmente ocurre entre las 24 y 48 horas posteriores a su administración y es compatible con los efectos farmacodinámicos de Pegfilgrastim.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos (≥ 18 años): Se recomienda una dosis de 6 mg (una jeringa precargada) de Genfilgras por cada ciclo de quimioterapia, administrada en inyección subcutánea aproximadamente 24 horas después de la quimioterapia antineoplásica.

Médicos con experiencia en oncología y/o hematología deben iniciar y supervisar el tratamiento con Genfilgras.

Condición de venta: Venta con 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 interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2012005300, generado por el concepto del Acta No. 29 de 2012 numeral 3.1.3.2, con el fin de continuar el proceso de 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 aceptar el producto de la referencia:

Composición: Cada jeringa prellenada contiene 6 mg de pegfilgrastim en 0.6 mL de solución inyectable.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica (con excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a pegfilgrastim, filgrastim, proteínas producidas en E. coli o a los excipientes.

Precauciones y Advertencias: La aparición de síntomas respiratorios, tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltrados pulmonares y deterioro de la función pulmonar, junto con un aumento del recuento de granulocitos neutrófilos, pueden ser los síntomas preliminares del síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA). En estas circunstancias, deberá suspenderse la administración de Pegfilgrastim, de acuerdo con el criterio del médico, quien indicará el tratamiento adecuado.

El aumento del tamaño del bazo se ha presentado con frecuencia, pero generalmente ha sido asintomático. Los casos de ruptura del bazo han sido extraordinarios entre los donantes sanos y los pacientes, después de la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos. En algunos casos la ruptura del bazo ha tenido un desenlace fatal. Por consiguiente, el tamaño del bazo deberá ser controlado clínicamente (mediante ultrasonido). Se debe considerar la posibilidad de diagnóstico de ruptura esplénica en los donantes o pacientes que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o dolor de hombro.

El tratamiento con Neulastim solo no evita la trombocitopenia ni la anemia, debidas al mantenimiento de las dosis completas de quimioterapia mielosupresora en el esquema prescrito. Se recomienda el control regular del recuento de plaquetas y del hematocrito

El Pegfilgrastim no se debe usar para aumentar la dosis de quimioterapia citotóxica más allá del esquema posológico recomendado.

En la literatura se ha informado que los recuentos elevados de leucocitos son un factor pronóstico desfavorable en los pacientes con anemia de células falciformes. Por lo tanto, los médicos deberán tomar precauciones cuando indiquen Pegfilgrastim a pacientes con anemia de células falciformes, deberán controlar los parámetros clínicos apropiados y el resultado de los análisis de laboratorio, además deberán estar atentos a la posible asociación de Pegfilgrastim con el aumento del tamaño del bazo y las crisis vaso-oclusivas. En menos del 1% de los pacientes tratados con Pegfilgrastim se han observado recuento de glóbulos blancos iguales o superiores a $100 \times 10^9/l$. No se ha presentado ningún informe sobre la aparición de acontecimientos adversos atribuibles directamente a este grado de leucocitosis. Esta elevación de glóbulos blancos es transitoria, normalmente ocurre entre las 24 y 48 horas posteriores a su administración y es compatible con los efectos farmacodinámicos de Pegfilgrastim.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos (≥ 18 años): Se recomienda una dosis de 6 mg (una jeringa precargada) de Genfilgras por cada ciclo de quimioterapia, administrada en inyección subcutánea aproximadamente 24 horas después de la quimioterapia antineoplásica.

Médicos con experiencia en oncología y/o hematología deben iniciar y supervisar el tratamiento con Genfilgras.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma farmacológica: 17.7.0.0.N10

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

3.1.3.2. NUFIL-Safe

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



Expediente : 20046133
Radicado : 2012113244 / 2012032525
Fecha : 2012/09/212
Interesado : Sicmafarma S.A.S

Composición: Cada jeringa prellenada, contiene 300 mcg de Filgrastim en 0,5 mL de solución para inyección.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: En pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mielosupresora, rh-G-CSF está indicado para reducir la incidencia de la infección manifestada por neutropenia febril, en pacientes con tumores no mieloides maléficos que reciben fármacos mielosupresores contra el cáncer asociado con una significativa incidencia de neutropenia febril grave.

En los pacientes con leucemia mieloide aguda, que reciben quimioterapia de inducción o consolidación; el rh-G-CSF está indicado para reducir el tiempo de recuperación de neutrófilos y la duración de la fiebre, después de la inducción o consolidación del tratamiento de quimioterapia de los adultos con LMA.

Pacientes con cáncer que reciben trasplante de médula ósea; el rh-G-CSF está indicado para reducir la duración de la neutropenia y la neutropenia relacionada con secuelas clínicas, e.g. neutropenia febril en pacientes con tumores no mieloides tratados con quimioterapia mieloide seguida por trasplante de médula.

Los pacientes sometidos a recolección y terapia de células madre de sangre periférica, el rh-G-CSF es indicado para la movilización de células madre hematopoyéticas en la sangre periférica para su recolección mediante leucoferesis. La movilización permite la recolección de números incrementados de células madres capaces de injerto con colección por leucoféresis, sin movilización o sin recolección de la médula ósea.

En los pacientes con neutropenia crónica grave, el rh-G-CSF está indicado para la administración crónica para reducir la incidencia y la duración de las secuelas de la neutropenia (e.g. (fiebre, infecciones, úlceras orofaríngeas) en pacientes sintomáticos con neutropenia congénita, neutropenia cíclica o neutropenia idiopática.

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al medicamento o cualquier otro ingrediente de la formulación, o proteínas derivadas de *Escherichia coli*.

Precauciones y Advertencias: Un recuento sanguíneo completo (CBCs) y el recuento de plaquetas se debe realizar antes de la iniciación del tratamiento con Filgrastim y de manera rutinaria durante el tratamiento para controlar recuperación mieloide y evitar las posibles complicaciones de leucocitosis excesiva y /o trombocitopenia. Se recomienda que estas pruebas hematológicas se realicen dos veces por semana en pacientes que recibieron el fármaco por neutropenia inducida por quimioterapia y 3 veces por semana en pacientes que recibieron la droga después de un trasplante de médula ósea.

En los pacientes con neutropenia congénita, cíclica o idiopática, hemogramas y recuentos de plaquetas se deben realizar dos veces por semana durante las primeras 4 semanas de tratamiento con Filgrastim, dos veces por semana durante las primeras 2 semanas después de cualquier ajuste de dosis y una vez al mes después de que el paciente está clínicamente estable.

El control regular de los recuentos de leucocitos (especialmente en el momento de la recuperación del nadir de ANC) se recomienda para evitar la leucocitosis excesiva. Se recomienda que el Filgrastim sea interrumpido si el ANC supera 10,000/ mm después de que se ha producido el nadir de ANC; las dosis que aumentan la ANC a tales niveles pueden no resultar en un beneficio clínico adicional, sino que podría estar asociado con un mayor riesgo de toxicidad (por ejemplo, dolor del hueso).

Pacientes tratados con filgrastim y que experimentan dolor en la parte superior izquierda del abdomen y / o la punta del hombro deben ser evaluados en cuanto a presencia de esplenomegalia o ruptura esplénica.

Pacientes neutropénicos que reciben la droga y que desarrollan fiebre, infiltrados pulmonares, o dificultad respiratoria deben ser evaluados en cuanto a presencia del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Si el SDRA ocurre, éste se debe interrumpir y / o retener hasta que el SDRA sea resuelto, y los pacientes deben recibir un tratamiento adecuado para esta condición.

Debido a que algunas células mieloides malignas tienen receptores para G-CSF y debido a que la importancia clínica de estos receptores no se ha determinado hasta la fecha, debe tenerse extrema precaución en el uso de Filgrastim en pacientes con cualquier neoplasia con características mieloides (por ejemplo, la leucemia mieloide aguda (LMA)). Sin embargo, el medicamento actualmente se utiliza en pacientes con LMA que reciben quimioterapia de

inducción o consolidación, sin evidencia de un efecto negativo sobre la enfermedad (por ejemplo, la proliferación del clon leucémico).

El efecto de Filgrastim en el desarrollo de la citogenética anormal y el efecto de continuar el tratamiento con fármacos en pacientes con citogenética anormal se desconocen, los riesgos y beneficios de continuar el tratamiento con Filgrastim se deben considerar cuidadosamente si un paciente con neutropenia crónica severa desarrolla citogenética anormal durante la terapia con Filgrastim.

Cuando el Filgrastim se utiliza para la movilización de células madre hematopoyéticas, células tumorales pueden ser liberadas de la médula y, posteriormente, recogidas en el producto de leucoféresis. El efecto de la reinfusión de células tumorales administradas de forma concomitante con la radioterapia no ha sido aún bien estudiado y los limitados datos disponibles hasta la fecha no son concluyentes.

Debido a que las células mieloides de rápida división pueden ser especialmente sensibles a la quimioterapia citotóxica, el filgrastim no debe ser administrado durante las 24 horas antes o después de la administración de la quimioterapia citotóxica. El filgrastim no debe ser administrado de forma concomitante con terapia de radiación.

Precauciones pediátricas

El Filgrastim se ha utilizado en niños de 3 meses a 18 años de edad sin efectos adversos poco habituales. Sin embargo, la seguridad y eficacia del fármaco en neonatos o en pacientes con neutropenia autoinmune de infancia no se ha establecido.

Las anomalías citogenéticas y la transformación en el síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda (LMA) han producido durante el tratamiento con filgrastim en pacientes pediátricos con tipos de neutropenia congénita (síndrome de Kostmann, agranulocia congénita al SIS, Síndrome de Schwachman-Diamond). La relación entre estos eventos y el tratamiento con filgrastim es desconocida.

Dosificación y Grupo Etario: La neutropenia inducida por quimioterapia (NIC), la dosis óptima recomendada de filgrastim en NIC es de 5 ug / kg al día administrada por inyección subcutánea continua de hasta 2 semanas o hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) alcanza los 10.000 / mm después del nadir ANC inducido por la quimioterapia esperado. Si el tiempo de respuesta de los neutrófilos es insuficiente después de 5-7 días de tratamiento con filgrastim, la dosis puede aumentarse en incrementos de 5 ug / kg con cada ciclo de quimioterapia, las dosis aumentadas deben basarse en la duración y severidad de los nadir de ANC asociados con el tratamiento de quimioterapia.

Trasplante de médula ósea (BMT), para reducir la duración de la neutropenia y las secuelas clínicas relacionadas con la neutropenia (por ejemplo, neutropenia febril) en pacientes con tumores malignos no mieloides tratados con quimioterapia mieloablativa seguido de trasplante de médula ósea, la dosis inicial recomendada de filgrastim es de 10 ug / kg al día administrado por vía intravenosa infusión durante 4 o 24 horas o en infusión subcutánea durante 24 horas. Esta dosis inicial se continúa hasta que el ANC se ha mantenido en más de 1000/mm³ durante 3 días consecutivos, momento en el cual la dosificación debe reducirse a 5 ug / kg al día.

Recolección y terapia de célula madre de sangre periférica para movilizar las células madre hematopoyéticas en sangre periférica para su recogida por leucoféresis; la dosis recomendada de Filgrastim es de 10 ug / kg al día mediante inyección subcutánea o infusión subcutánea continua una vez al día durante al menos 4 días antes de la primera leucoféresis para recoger células madre de sangre periférica (CPSP) y continua hasta que se realiza la última leucoféresis.

La neutropenia crónica grave. La dosis recomendada de filgrastim para el tratamiento de neutropenia cíclica / idiopática / crónica es de 5 ug / kg administrada una vez al día mediante inyección subcutánea. La dosis en pacientes con neutropenia congénita es de 6 ug / kg al día por inyección subcutánea. El ANC debe observarse periódicamente para evaluar la duración de la terapia.

El Filgrastim se ha utilizado en niños de 3 meses a 18 años de edad sin efectos adversos poco habituales.

No hay grupo etario específico.

Vía de administración: Intravenosa o subcutánea.

Interacciones: La seguridad y eficacia de la administración concomitante de dosis de filgrastim con dosis de agentes antineoplásicos mielosupresores no han sido establecidas. Debido a que el filgrastim estimula la proliferación de los precursores de los neutrófilos y debido a que muchos agentes antineoplásicos ubican rápidamente las células de proliferación, las dosis de filgrastim no deben ser administradas dentro de las 24 horas antes o después de una dosis de uno de estos agentes.

Debido a que una disminución transitoria en el recuento de plaquetas se ha reportado en algunos pacientes tratados con filgrastim, se recomienda que el medicamento debe ser usado con precaución en pacientes que reciben otros fármacos conocidos para disminuir el recuento de plaquetas.

Efectos adversos: En pacientes con cáncer

En los ensayos clínicos reportados, los efectos indeseables más frecuentes atribuibles al filgrastim en la dosis recomendada fueron dolores músculo-esqueléticos leves o moderados en el 10%, y dolor músculo-esquelético severo en el 3% de los pacientes. El dolor músculo-esquelético por lo general es controlado con analgésicos estándares. Los efectos indeseables menos frecuentes incluyen molestias urinarias predominantemente la disuria leve o moderada.

En los ensayos clínicos aleatorios controlados con placebo, el filgrastim no incrementó la incidencia de efectos indeseables asociados con quimioterapia citotóxica. Los efectos indeseables reportados con igual frecuencia en pacientes tratados con filgrastim / quimioterapia y placebo / quimioterapia, incluían náusea y vómitos, alopecia, diarrea, fatiga, anorexia, mucositis, dolor de cabeza, tos, erupciones cutáneas, dolor en el tórax, debilidad generalizada, dolor de garganta, constipación y dolor no especificado. También ocurrieron, con el filgrastim, en aproximadamente 50%, 35%, 25% y 10% de los pacientes respectivamente, elevaciones medianas o moderadas, reversibles y dependientes de la dosis, de lactato dehidrogenasa, fosfatasa alcalina, suero de ácido úrico y gama glutamil transpeptidasa, en dosis recomendadas. Ocasionalmente se han reportado disminuciones transitorias de la presión arterial, no requiriendo tratamiento clínico.

Ocasionalmente se han reportado problemas circulatorios, incluyendo enfermedad veno-oclusiva y alteraciones de volumen de líquido, en pacientes que reciben altas dosis de quimioterapia seguida de trasplante autólogo de médula ósea.

La asociación causal con el filgrastim no ha sido establecida. Se han reportado eventos muy raros de vasculitis cutánea en pacientes tratados con el filgrastim. El mecanismo de vasculitis en pacientes con el filgrastim es desconocido.

La ocurrencia del Síndrome Sweet (dermatosis febril aguda) se ha reportado ocasionalmente. Sin embargo, dado que un alto porcentaje de estos pacientes sufrían de leucemia, una condición de la que se conoce ha sido asociada con el Síndrome Sweet, una relación causal con el filgrastim no se ha establecido. La exacerbación de artritis reumatoidea se ha observado en casos individuales. Raros efectos pulmonares adversos que incluyen neumonía intersticial, edema pulmonar e infiltrados pulmonares se han reportado en algunos casos con un resultado de falla respiratoria o síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), que puede ser fatal.

Reacciones Alérgicas: Reacciones de tipo alérgico, incluyendo anafilaxis, erupciones en la piel, urticaria, angio-edema, disnea e hipotensión, que ocurren en tratamientos iniciales o posteriores, se han reportado en pacientes que reciben filgrastim. En general, los reportes fueron más comunes después de administración intravenosa. En algunos casos, los síntomas han sido recurrentes con re-provocación, sugiriendo una relación causal. El filgrastim debe ser discontinuado permanentemente en pacientes quienes experimentan una reacción alérgica seria. Se han reportado algunos casos aislados de células falciformes en pacientes con enfermedad de células falciformes.

En la movilización de células progenitoras de sangre periférica en los donantes normales

El efecto indeseable más comúnmente reportado fue el dolor músculo-esquelético transitorio leve o moderado. Se observó leucocitosis ($WBC > 50 \times 10^9/L$) en 41% de donantes y trombocitopenia transitoria (plaquetas $< 100 \times 10^9/L$) posterior al filgrastim y también se observó leucoféresis en el 35% de los donantes.

En donantes normales que reciben el filgrastim, se han reportado incrementos transitorios menores en la fosfatasa alcalina, LDH, SGOT y ácido úrico que tuvieron secuelas clínicas.

Se ha observado muy raramente la exacerbación de síntomas artríticos. También se han reportado muy pocas veces, síntomas que sugieren reacciones alérgicas severas. Se han reportado dolores de cabeza en estudios PBPC de donantes, que se cree son causados por el filgrastim.

Se han reportado casos asintomáticos comunes pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y muy raros casos de ruptura esplénica en donantes y pacientes saludables, posteriores a la administración de Factores Estimulantes de la Colonia de Granulocitos (G-CSFs).

En pacientes con neutropenia crónica severa (SCN)

Efectos indeseables relacionados con la terapia con el filgrastim en pacientes SCN se han reportado y para algunos, su frecuencia tiende a disminuir con el tiempo. Los efectos indeseables más frecuentes atribuibles al filgrastim, son dolor de huesos, y dolor general musculo-esquelético. Otros efectos indeseables vistos incluyen ampliación esplénica, que puede ser progresiva en una minoría de casos y trombocitopenia.

Se han reportado dolor de cabeza y diarrea, justo después de comenzar la terapia con el filgrastim, típicamente en menos del 10% de pacientes. También se han reportado anemia y epistaxis.

Incrementos transitorios sin síntomas clínicos fueron observados en suero de ácido úrico, dehidrogenasa láctica y fosfatasa alcalina. Reducciones transitorias moderadas también se han observado en la glucosa de la sangre sin ayuno.

Otros efectos indeseables posiblemente relacionados con la terapia con el filgrastim y que ocurren típicamente en < 2% de pacientes SCN fueron: Reacción en el sitio de la inyección, dolor de cabeza, hepatomegalia, artralgia, alopecia, osteoporosis y urticaria. Durante el uso de largo plazo, se ha reportado vasculitis cutánea en el 2% de los pacientes SCN. Ha habido muy pocos casos de proteinuria/hematuria.

En pacientes con HIV

En estudios clínicos, los únicos efectos indeseables que fueron consistentemente considerados como relacionados con la administración del filgrastim, fueron el dolor músculo-esquelético, predominantemente de leve a moderado dolor de huesos y mialgia. La incidencia de estos eventos fue similar a la reportada en pacientes con cáncer.

Se ha reportado ampliación esplénica, como relacionada con la terapia con el filgrastim en < 3% de los pacientes. En todos los casos este fue leve o moderado en los exámenes físicos y su curso clínico fue benigno; ningún paciente tuvo un diagnóstico de hiper esplenismo y ningún paciente sufrió de esplenectomía.

Condición de venta: Venta con fórmula facultativa.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2012005560, generado por el concepto del Acta No. 28 de 2012 numeral 3.1.3.16, con el fin de continuar el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica.
- Inseto Versión: BF0326/02 Fecha: 27/06/2011.

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

que permitan evaluar la efectividad y seguridad del producto en las indicaciones propuestas.

3.1.3.3. SUERO ANTIOFÍDICO ANTICORAL LIOFILIZADO

Expediente : 20022720
Radicado : 2012106759
Fecha : 2012/09/10
Interesado : Laboratorios Probiol S.A.

Composición: Cada 10 mL de suero antiofídico anticoral liofilizado reconstituido contiene: Inmunoglobulinas de origen equino que neutraliza como mínimo 1 mg del veneno de la serpiente del género *Micrurus* (corales).

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Se indica en la mordedura de serpientes del género *Micrurus* (corales).

Contraindicaciones: Se indica en la mordedura de serpientes del género *Micrurus* (corales).

Pacientes sensibles suero equino.

Advertencias: Antecedentes de angioedema y/o shock anafiláctico.

Condición de venta: Con fórmula médica

Norma farmacológica: 18.1.2.0.N10

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la ratificación del concepto emitido en el Acta No. 31 de 2011 numeral 3.1.3.13, por el cual se aprobó la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

Adicional mente solicita la modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias, con el fin de dar respuesta al auto No. 2012005833.

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Contraindicaciones: Antecedentes de angioedema y/o shock anafiláctico. El antiveneno no debe ser administrado como profilaxis a los pacientes asintomáticos. Para las personas con envenenamientos mortales o se vea

comprometida la integridad física, no hay contraindicaciones para la administración del antiveneno.

Una vez aplicado el producto, el paciente queda sensibilizado contra los sueros terapéuticos elaborados en equinos.

En caso de requerir en otra oportunidad un suero de origen equino deben tomarse medidas preventivas. Si entre los 8 y 15 días posteriores a la aplicación del suero el paciente presenta fiebre, dolores articulares, erupciones cutáneas, adenomegalias dolorosas o malestar general debe acudir de nuevo al centro médico porque puede tratarse de una enfermedad del suero que, aunque es poco probable, debe ser tratada oportunamente. La asistencia constante y la observación del paciente por reacciones adversas son obligatorias cuando se administra el antiveneno.

Antes de la aplicación del suero antiofídico es necesario realizar pruebas de sensibilidad ya que es posible que haya personas que no recuerden o no sepan que se les ha indicado suero. Las personas a quienes se les ha aplicado suero antidiftérico, antitetánico, antirrábico, antigangrenoso o antiofídico están sensibilizadas a la inmunoglobulina equina ya que dichos sueros se preparan corrientemente en equinos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora se ratifica la aprobación del producto de la referencia quedando así:

Composición:

Cada frasco vial de Suero Antiofídico Anticoral Liofilizado reconstituido con 10 mililitros de agua estéril para inyección, contiene Inmunoglobulinas de origen equino capaces de neutralizar como mínimo 1mg del veneno del género *Micrurus* (corales), de las especies colombianas *M. surinamensis*, *M. spixii* y *M. lemniscatus*.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Se indica en la mordedura de serpientes del género *Micrurus* (corales), de las especies colombianas *M. surinamensis*, *M. spixii* y *M. lemniscatus*.

Contraindicaciones:

Antecedentes de angioedema y/o shock anafiláctico. El antiveneno no debe ser administrado como profilaxis a los pacientes asintomáticos. Para las personas con envenenamientos mortales o se vea comprometida

la integridad física, no hay contraindicaciones para la administración del antiveneno.

Precauciones y advertencias:

Una vez aplicado el producto, el paciente queda sensibilizado contra los sueros terapéuticos elaborados en equinos. En caso de requerir en otra oportunidad un suero de origen equino deben tomarse medidas preventivas. Si entre los 8 y 15 días posteriores a la aplicación del suero el paciente presenta fiebre, dolores articulares, erupciones cutáneas, adenomegalias dolorosas o malestar general debe acudir de nuevo al centro médico porque puede tratarse de una enfermedad del suero que, aunque es poco probable, debe ser tratada oportunamente. La asistencia constante y la observación del paciente por reacciones adversas son obligatorias cuando se administra el antiveneno. Antes de la aplicación del suero antiofídico es necesario realizar pruebas de sensibilidad ya que es posible que haya personas que no recuerden o no sepan que se les ha indicado suero. Las personas a quienes se les ha aplicado suero antidiftérico, antitetánico, antirábico, antigangrenoso o antiofídico están sensibilizadas a la inmunoglobulina equina ya que dichos sueros se preparan corrientemente en equinos.

Dosificación y grupo etario:

La dosis de suero antiofídico se determina por la cantidad de veneno que inyectó la serpiente y que se debe neutralizar. Por esta razón la dosis no se calcula por kilogramo de peso. La dosificación de suero antiofídico para adultos y niños es la misma, lo que varía es el volumen de líquido utilizado para hacer la infusión del suero antiofídico. Los niños reciben igual dosis que los adultos. Como es imposible determinar la cantidad de veneno inyectado, la dosis se define por la clínica del paciente y por la capacidad de neutralización de veneno que tenga el suero en este sentido, es importante conocer que 10 ml de suero antiofídico anticoral liofilizado neutralizan como mínimo 1 mg de veneno del género *Micrurus* (corales) de las especies colombianas *M. surinamensis*, *M. spixii* y *M. lemniscatus*.

Vía de administración: Infusión Intravenosa.

Interacciones: No se conoce interacciones con otros medicamentos o biológicos.

Efectos adversos:

Las reacciones adversas al antiveneno pueden dividirse en inmediatas y tardías. Las primeras se producen en los primeros minutos después de la aplicación del suero antiofídico y pueden estar relacionadas a la

hipersensibilidad del sujeto a las proteínas de equino, con el desarrollo de un cuadro típico de hipersensibilidad de tipo I mediado por la histamina. También dentro de este grupo están las reacciones anafilactoides las cuales clínicamente son indistinguibles de las anafilácticas, si bien su génesis no es la unión de un alérgeno a dos o más moléculas de A_c reagínico sobre un basófilo, sino la activación de la vía alternativa del Complemento. Esto se produce por la unión de estos componentes a los fragmentos de F_c de las Inmunoglobulinas ($Ig`s$) enteras, o a la unión del $C3b$ del Complemento a agregados macromoleculares formados en los antivenenos. Estas reacciones aparecen en los primeros minutos de la inyección de los antivenenos y pueden en un pequeño porcentaje llegar a comprometer la vida por la producción de bronco-espasmo, edema de glotis y colapso hipotensivo. De allí la importancia de la aplicación de los antivenenos en un establecimiento sanitario y por personal de salud competente. Las reacciones adversas tardías se producen por la unión de los A_c o fragmentos del antiveneno a sus A_g y/o por la unión de A_c anti-antivenenos (anticuerpos del sujeto anti IgG de equino o sus fragmentos). En el primer caso la unión del antiveneno al veneno produce complejos inmunes circulantes que son removidos de la circulación por las células mononucleares.

Sin embargo, si el clearance de los mismos no es lo suficientemente rápido, estos pasan a depositarse en los capilares de la microcirculación en diferentes tejidos, produciendo fenómenos de vasculitis del tipo de hipersensibilidad tipo III (Reacción de Arthus).

Por otro lado, las $IgGs$, al ser inyectadas, independientemente de su función neutralizante, se comportan como un Antígeno en el sujeto tratado. El sujeto puede generar una respuesta inmune humoral contra esos anticuerpos heterólogos que le fueron inyectados, intentando quitarlos de circulación, formando también complejos inmunes A_c -Antiantiveneno con las consecuencias descritas anteriormente. De ahí que cuando se producen estos fenómenos, después de los 7-10 días de realizado el tratamiento, se pueda observar fiebre, artralgias por periartritis.

El riesgo de presentar estas reacciones es mayor en quienes fueron expuestos previamente a anticuerpo de equino, ya que en estos casos la respuesta ante los mismos es más rápida y mayor.

Condición de venta: Venta bajo fórmula médica.

Norma farmacológica: 18.1.2.0.N10

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

3.1.3.4. IVHEBEX 5000 UI/100 mL, POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN. (VACUNA)

Expediente : 20052916
Radicado : 2012105353
Fecha : 2012/09/06
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Inmunoglobulina humana de la hepatitis B 5000 UI por 100 mL de solución reconstituida, Lo que corresponde a una concentración de 50 UI / mL.

Forma farmacéutica: Polvo y disolvente para solución para infusión

Indicaciones: La prevención de la recurrencia de la hepatitis B tras un trasplante de hígado en pacientes portadores del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.

Contraindicaciones:

- Una hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas, sobre todo en los pacientes con una deficiencia de IgA con anticuerpos anti-IgA circulantes.
- Una hipersensibilidad a cualquiera de los constituyentes del preparado, principalmente a las trazas de la pepsina porcina utilizada durante el proceso de fabricación.

Precauciones y Advertencias: Los niveles de anticuerpo anti-HBs de los pacientes deben monitorizarse regularmente.

Se recomienda precaución en los pacientes con una hipersensibilidad a cualquiera de los constituyentes del preparado.

Al finalizar la administración, los pacientes deben mantenerse bajo vigilancia durante por lo menos 20 minutos.

Algunas reacciones adversas pueden estar relacionadas con la velocidad de administración. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados y cuidadosamente observados por cualquier síntoma que pudiera manifestarse

durante la infusión para detectar todo signo de intolerancia. Si se detecta algún signo de intolerancia, debe reducirse el caudal hasta que estos efectos desaparezcan o debe detenerse la infusión.

El contenido en sacarosa (27,5 mg/ml) debe tomarse en consideración en el caso de pacientes con riesgo de insuficiencia renal.

Existe un riesgo teórico de insuficiencia renal en los pacientes que siguen un tratamiento con inmunoglobulinas de la hepatitis B dado que han ocurrido casos con IgIV en los que se identificaron factores de riesgo; por ejemplo, una insuficiencia renal previa, una diabetes mellitus, una hipovolemia, un sobrepeso, el uso concomitante de fármacos nefrotóxicos o una edad superior a 65 años. Aunque todos estos casos descritos de insuficiencia renal se han asociado al uso de diversos productos con IgIV autorizados, los productos que utilizan la sacarosa como estabilizador representan una parte desproporcionalmente elevada del número total.

En todos los pacientes, la administración de inmunoglobulina de la hepatitis B requiere:

- Una adecuada hidratación antes de la infusión de inmunoglobulina de la hepatitis B,
- Una monitorización de la diuresis,
- Una monitorización de los niveles de creatinina sérica,
- Una evitación del uso concomitante de diuréticos de ASA.

En caso de insuficiencia renal, debe considerarse una interrupción del tratamiento.

En los pacientes de riesgo, puede considerarse el uso de preparados de inmunoglobulina de la hepatitis B sin contenido en sacarosa.

En caso de diabetes o de dieta baja en azúcar:

Debe tomarse en cuenta en contenido en glucosa: 7,5 mg/ml. Este producto debe utilizarse con cautela en pacientes diabéticos asintomáticos, que pueden desarrollar una glucosuria transitoria, y en pacientes intolerantes a cualquiera de los componentes del preparado.

Algunas reacciones adversas pueden ocurrir con mayor frecuencia en pacientes con hipoglobulinemia o agammaglobulinemia con o sin deficiencia de IgA.

Las verdaderas reacciones de hipersensibilidad son raras. Estas pueden producirse en casos muy raros de deficiencia de IgA con anticuerpos anti-IgA o

de hipersensibilidad a las trazas de la pepsina animal utilizada durante el proceso de producción.

En caso de reacción alérgica o anafiláctica, la infusión debe detenerse inmediatamente. En caso de choque, deben seguirse las directrices actuales para los tratamientos de choque.

Entre las medidas estándares para prevenir infecciones derivadas del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos se encuentran la selección de los donantes, las pruebas de detección de marcadores específicos de infección en donaciones individuales y en mezclas de plasma y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de ello, cuando se administran medicamentos preparados a base de sangre o plasma humanos, no puede excluirse totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto también se refiere a virus emergentes o de naturaleza desconocida y a otros agentes patógenos.

Las medidas tomadas se consideran como efectivas para los virus con envoltura como el VIH, el VHB y el VHC.

Las medidas tomadas pueden tener un efecto limitado contra los virus sin envoltura como el VHA y el parvovirus B19.

No obstante, además de existir una experiencia clínica relacionada con la ausencia de transmisión de hepatitis A o de parvovirus B19 con las inmunoglobulinas, también se supone que su contenido de anticuerpos contribuye de forma importante a la seguridad viral.

Dosificación y Grupo Etario: Posología

- En adultos:
10.000 UI el día del trasplante, durante el período perioperatorio, Seguido de 10.000 UI diarias durante 7 días después del trasplante, Seguido de 10.000 UI que puede repetirse tantas veces como sea necesario para mantener los niveles de anticuerpo anti-HBs en la sangre entre 100 y 150 UI/l en los pacientes con ADN-VHB negativo y en 500 UI/l en los pacientes con ADN-VHB positivo.

- En niños:
La posología debe ajustarse según la superficie corporal sobre la base de 10.000 UI/1,73 m².

Debe asociarse con la vacuna contra el virus de la hepatitis B. La primera dosis de la vacuna puede inyectarse el mismo día que IVheBex, pero en lugares diferentes.

Vía de administración: Vía Intravenosa.

Interacciones:

Vacunas de virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede afectar la eficacia de las vacunas con virus vivos atenuados durante un periodo mínimo de seis semanas y máximo de tres meses; por ejemplo, las vacunas contra el sarampión, la rubéola, las paperas y la varicela. Después de la administración de inmunoglobulina humana de la hepatitis B, debe transcurrir un lapso de tres meses antes de una vacunación con vacunas de virus vivos atenuados.

La inmunoglobulina humana de la hepatitis B debería administrarse de tres a cuatro semanas después de la vacunación con estas vacunas vivas atenuadas. Si la administración de inmunoglobulina humana de la hepatitis B es esencial en un plazo de tres a cuatro semanas tras la vacunación, entonces debe realizarse una revacunación tres meses después de la administración de inmunoglobulina humana de la hepatitis B.

Interferencia con las pruebas serológicas

Después de la inyección de inmunoglobulina, el incremento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos de forma pasiva a la sangre del paciente puede dar lugar a la aparición de falsos positivos en las pruebas serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos contra los antígenos eritrocitarios puede interferir con determinadas pruebas serológicas (p. Ej. La prueba de Coombs).

Efectos Adversos: Durante la vigilancia posterior a la comercialización, se han registrado las siguientes reacciones adversas:

- Ocasionalmente:
 - Trastornos generales: Fiebre, escalofríos;
 - Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo: Dolores de espalda, dolores lumbares, artralgia, mialgia;
 - Trastornos gastrointestinales: Náuseas, vómitos;
 - Trastornos del sistema nervioso: Cefaleas;
 - Trastornos del sistema inmunitario: Reacciones alérgicas,
- Raramente:
 - Trastornos vasculares: Hipotensión (disminución de la presión arterial);
 - Trastornos del sistema inmunitario: Choque anafiláctico, aún cuando los

pacientes no hayan mostrado hipersensibilidad en administraciones previas,

- Muy raramente: Las reacciones de intolerancia pueden estar relacionadas con un aumento del intervalo entre dos administraciones durante un tratamiento preventivo de reinfección en el injerto en pacientes con trasplante hepático.
- Se observó un caso de fallo renal agudo en un paciente con una historia previa de síndrome hepatorenal.

Condición de venta: Venta bajo prescripción médica.

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

Composición: Inmunoglobulina humana de la hepatitis B 5000 UI por 100 mL de solución reconstituida, Lo que corresponde a una concentración de 50 UI / mL.

Forma farmacéutica: Polvo y disolvente para solución para infusión

Indicaciones: La prevención de la recurrencia de la hepatitis B tras un trasplante de hígado en pacientes portadores del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.

Contraindicaciones:

- Una hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas, sobre todo en los pacientes con una deficiencia de IgA con anticuerpos anti-IgA circulantes.
- Una hipersensibilidad a cualquiera de los constituyentes del preparado, principalmente a las trazas de la pepsina porcina utilizada durante el proceso de fabricación.

Precauciones y Advertencias: Los niveles de anticuerpo anti-HBs de los pacientes deben monitorizarse regularmente.

Se recomienda precaución en los pacientes con una hipersensibilidad a cualquiera de los constituyentes del preparado.

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



Al finalizar la administración, los pacientes deben mantenerse bajo vigilancia durante por lo menos 20 minutos.

Algunas reacciones adversas pueden estar relacionadas con la velocidad de administración. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados y cuidadosamente observados por cualquier síntoma que pudiera manifestarse durante la infusión para detectar todo signo de intolerancia. Si se detecta algún signo de intolerancia, debe reducirse el caudal hasta que estos efectos desaparezcan o debe detenerse la infusión.

El contenido en sacarosa (27,5 mg/ml) debe tomarse en consideración en el caso de pacientes con riesgo de insuficiencia renal.

Existe un riesgo teórico de insuficiencia renal en los pacientes que siguen un tratamiento con inmunoglobulinas de la hepatitis B dado que han ocurrido casos con IgIV en los que se identificaron factores de riesgo; por ejemplo, una insuficiencia renal previa, una diabetes mellitus, una hipovolemia, un sobrepeso, el uso concomitante de fármacos nefrotóxicos o una edad superior a 65 años. Aunque todos estos casos descritos de insuficiencia renal se han asociado al uso de diversos productos con IgIV autorizados, los productos que utilizan la sacarosa como estabilizador representan una parte desproporcionalmente elevada del número total.

En todos los pacientes, la administración de inmunoglobulina de la hepatitis B requiere:

- Una adecuada hidratación antes de la infusión de inmunoglobulina de la hepatitis B,
- Una monitorización de la diuresis,
- Una monitorización de los niveles de creatinina sérica,
- Una evitación del uso concomitante de diuréticos de ASA.

En caso de insuficiencia renal, debe considerarse una interrupción del tratamiento.

En los pacientes de riesgo, puede considerarse el uso de preparados de inmunoglobulina de la hepatitis B sin contenido en sacarosa.

En caso de diabetes o de dieta baja en azúcar:

Debe tomarse en cuenta en contenido en glucosa: 7,5 mg/ml. Este producto debe utilizarse con cautela en pacientes diabéticos asintomáticos, que pueden desarrollar una glucosuria transitoria, y en pacientes intolerantes a cualquiera de los componentes del preparado.

Algunas reacciones adversas pueden ocurrir con mayor frecuencia en pacientes con hipoglobulinemia o agammaglobulinemia con o sin deficiencia de IgA.

Las verdaderas reacciones de hipersensibilidad son raras. Estas pueden producirse en casos muy raros de deficiencia de IgA con anticuerpos anti-IgA o de hipersensibilidad a las trazas de la pepsina animal utilizada durante el proceso de producción.

En caso de reacción alérgica o anafiláctica, la infusión debe detenerse inmediatamente. En caso de choque, deben seguirse las directrices actuales para los tratamientos de choque.

Entre las medidas estándares para prevenir infecciones derivadas del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos se encuentran la selección de los donantes, las pruebas de detección de marcadores específicos de infección en donaciones individuales y en mezclas de plasma y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de ello, cuando se administran medicamentos preparados a base de sangre o plasma humanos, no puede excluirse totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto también se refiere a virus emergentes o de naturaleza desconocida y a otros agentes patógenos.

Las medidas tomadas se consideran como efectivas para los virus con envoltura como el VIH, el VHB y el VHC.

Las medidas tomadas pueden tener un efecto limitado contra los virus sin envoltura como el VHA y el parvovirus B19.

No obstante, además de existir una experiencia clínica relacionada con la ausencia de transmisión de hepatitis A o de parvovirus B19 con las inmunoglobulinas, también se supone que su contenido de anticuerpos contribuye de forma importante a la seguridad viral.

Dosificación y Grupo Etario: Posología

- **En adultos:**
10.000 UI el día del trasplante, durante el período perioperatorio, Seguido de 10.000 UI diarias durante 7 días después del trasplante, Seguido de 10.000 UI que puede repetirse tantas veces como sea necesario para mantener los niveles de anticuerpo anti-HBs en la sangre entre 100 y 150

UI/I en los pacientes con ADN-VHB negativo y en 500 UI/I en los pacientes con ADN-VHB positivo.

- **En niños:**

La posología debe ajustarse según la superficie corporal sobre la base de 10.000 UI/1,73 m².

Debe asociarse con la vacuna contra el virus de la hepatitis B. La primera dosis de la vacuna puede inyectarse el mismo día que IVheBex, pero en lugares diferentes.

Vía de administración: Vía Intravenosa.

Interacciones:

Vacunas de virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede afectar la eficacia de las vacunas con virus vivos atenuados durante un periodo mínimo de seis semanas y máximo de tres meses; por ejemplo, las vacunas contra el sarampión, la rubéola, las paperas y la varicela. Después de la administración de inmunoglobulina humana de la hepatitis B, debe transcurrir un lapso de tres meses antes de una vacunación con vacunas de virus vivos atenuados.

La inmunoglobulina humana de la hepatitis B debería administrarse de tres a cuatro semanas después de la vacunación con estas vacunas vivas atenuadas. Si la administración de inmunoglobulina humana de la hepatitis B es esencial en un plazo de tres a cuatro semanas tras la vacunación, entonces debe realizarse una revacunación tres meses después de la administración de inmunoglobulina humana de la hepatitis B.

Interferencia con las pruebas serológicas

Después de la inyección de inmunoglobulina, el incremento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos de forma pasiva a la sangre del paciente puede dar lugar a la aparición de falsos positivos en las pruebas serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos contra los antígenos eritrocitarios puede interferir con determinadas pruebas serológicas (p. Ej. La prueba de Coombs).

Efectos Adversos: Durante la vigilancia posterior a la comercialización, se han registrado las siguientes reacciones adversas:

- **Ocasionalmente:**

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



Trastornos generales: Fiebre, escalofríos;
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo: Dolores de espalda, dolores lumbares, artralgia, mialgia;
Trastornos gastrointestinales: Náuseas, vómitos;
Trastornos del sistema nervioso: Cefaleas;
Trastornos del sistema inmunitario: Reacciones alérgicas,

- **Raramente:**
Trastornos vasculares: Hipotensión (disminución de la presión arterial); Trastornos del sistema inmunitario: Choque anafiláctico, aún cuando los pacientes no hayan mostrado hipersensibilidad en administraciones previas,
- **Muy raramente: Las reacciones de intolerancia pueden estar relacionadas con un aumento del intervalo entre dos administraciones durante un tratamiento preventivo de reinfección en el injerto en pacientes con trasplante hepático.**
- **Se observó un caso de fallo renal agudo en un paciente con una historia previa de síndrome hepatorenal.**

Condición de venta: Venta bajo prescripción médica.

Norma farmacológica: 18.2.0.0.N10

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

3.1.3.5. ENTEROLACTIS ENTEROLACTIS PLUS

Expediente : 20052820
Radicado : 2012104416
Fecha : 2012/09/05
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano LAFRANCOL S.A.S.

Composición:

Cada cápsula o sobre de 3 g contienen 8 billones de células vivas de *Lactobacillus casei* DG.

Cada cápsula o sobre de 3 g contienen 24 billones de células vivas de *Lactobacillus casei* DG.

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



Forma farmacéutica: Cápsula dura y granulado en polvo para reconstituir a solución oral.

Indicaciones: Síndrome de dismicrobionismo intestinal; síndromes diarreicos y dispépticos con flora bacteriana alterada (diarrea, enteritis inespecíficas, colitis); dismicrobionismo intestinal por antibióticos.

Contraindicaciones y Advertencias:

- Hipersensibilidad al medicamento o a alguno de los componentes de la formulación.
- El contenido del sobre debe ser tomado en agua u otra bebida no caliente. Debe mantenerse a temperaturas no superiores a 25°.

Precauciones:

Inmunodeficiencia severa incluyendo estados de desnutrición grave o cáncer.
Barrera epitelial intestinal incompetente (procesos diarreicos severos, inflamación intestinal).

Dosificación y Grupo Etario:

Enterolactis:

Adultos: 1 Sachet disuelto en agua, leche, té u otra bebida o 1 cápsula con un vaso de agua dos veces al día antes de las comidas.

Niños: 1 Sachet disuelto en agua, leche, té u otra bebida o 1 cápsula con un vaso de agua, preferiblemente con el estómago vacío.

Enterolactis Plus:

Adultos: 1 Sachet / día disuelto en agua, leche, té u otra bebida o 1 cápsula / día con un vaso de agua, preferiblemente con el estómago vacío..

Vía de administración: Oral.

Interacciones: No hay reportes de interacciones farmacológicas.

Efectos Adversos: Las infecciones por estos microorganismos podrían ocurrir de forma natural incluso sin estar relacionadas con la ingesta de estos microorganismos.

Todos los casos de infecciones sistémicas por probióticos se han producido en pacientes con enfermedades graves de base (Diabetes mellitus, valvulopatías, prematuros, problemas hematológicos, SIDA, pacientes de cuidados intensivos, con nutrición parenteral, con yeyunostomías, síndrome de intestino corto, trasplantados, pacientes con cáncer, etc.). La mayoría de estos casos se

resolvieron con tratamiento antibiótico pero, en algunos derivaron a shock séptico.

Es posible que diferentes cepas de probióticos tengan diferentes perfiles de seguridad. No obstante, en estudios prospectivos y randomizados realizados en adultos inmunodeprimidos y niños infectados por VIH y en neonatos pretérmino no se ha comunicado ningún caso de sepsis por Lactobacilos. A nivel general la balanza de beneficios frente a los riesgos está claramente inclinada hacia los primeros ya que el riesgo de infección por el consumo de probióticos sería similar al de la infección por cepas comensales y, en general, muy bajo, incluso en pacientes inmunodeprimidos^{15,42-44}. No obstante, existen grupos seleccionados de pacientes en los cuales todavía se recomienda emplear con precaución, en especial en prematuros y en determinados pacientes inmunodeprimidos.

Condición de Venta: Medicamento de venta sin fórmula médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación farmacológica y la inclusión en normas farmacológicas para los productos de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los productos de la referencia únicamente con las indicaciones relacionadas a continuación:

Composición:

Cada cápsula o sobre de 3 g contienen 8 billones de células vivas de *Lactobacillus casei* DG.

Cada cápsula o sobre de 3 g contienen 24 billones de células vivas de *Lactobacillus casei* DG.

Forma farmacéutica: Cápsula dura y granulado en polvo para reconstituir a solución oral.

Indicaciones: Síndrome de dismicrobismo intestinal; síndromes diarreicos y dispépticos con flora bacteriana alterada (diarrea, enteritis inespecíficas, colitis); dismicrobismo intestinal por antibióticos.

Contraindicaciones y Advertencias:

- Hipersensibilidad al medicamento o a alguno de los componentes de la formulación.
- El contenido del sobre debe ser tomado en agua u otra bebida no caliente. Debe mantenerse a temperaturas no superiores a 25°.

Precauciones:

Inmunodeficiencia severa incluyendo estados de desnutrición grave o cáncer.

Barrera epitelial intestinal incompetente (procesos diarreicos severos, inflamación intestinal).

Dosificación y Grupo Etario:

Enterolactis:

Adultos: 1 Sachet disuelto en agua, leche, té u otra bebida o 1 cápsula con un vaso de agua dos veces al día antes de las comidas.

Niños: 1 Sachet disuelto en agua, leche, té u otra bebida o 1 cápsula con un vaso de agua, preferiblemente con el estómago vacío.

Enterolactis Plus:

Adultos: 1 Sachet / día disuelto en agua, leche, té u otra bebida o 1 cápsula / día con un vaso de agua, preferiblemente con el estómago vacío..

Vía de administración: Oral.

Interacciones: No hay reportes de interacciones farmacológicas.

Efectos Adversos: Las infecciones por estos microorganismos podrían ocurrir de forma natural incluso sin estar relacionadas con la ingesta de estos microorganismos.

Todos los casos de infecciones sistémicas por probióticos se han producido en pacientes con enfermedades graves de base (Diabetes mellitus, valvulopatías, prematuros, problemas hematológicos, SIDA, pacientes de cuidados intensivos, con nutrición parenteral, con yeyunostomías, síndrome de intestino corto, trasplantados, pacientes con cáncer, etc.). La mayoría de estos casos se resolvieron con tratamiento antibiótico pero, en algunos derivaron a shock séptico.

Es posible que diferentes cepas de probióticos tengan diferentes perfiles de seguridad. No obstante, en estudios prospectivos y randomizados realizados en adultos inmunodeprimidos y niños infectados por VIH y en neonatos pretérmino no se ha comunicado ningún caso de sepsis por Lactobacilos. A nivel general la balanza de beneficios frente a los riesgos está claramente inclinada hacia los primeros ya que el riesgo de infección por el consumo de probióticos sería similar al de la infección por cepas comensales y, en general, muy bajo, incluso en pacientes

inmunodeprimidos 15,42-44. No obstante, existen grupos seleccionados de pacientes en los cuales todavía se recomienda emplear con precaución, en especial en prematuros y en determinados pacientes inmunodeprimidos.

Condición de Venta: Medicamento de venta sin fórmula médica.

Norma farmacológica: 8.1.13.0.N10

3.1.3.6. ENTEROLACTIS DUO (PRODUCTO BIOLÓGICO)

Expediente : 20053060
Radicado : 2012107087
Fecha : 2012/09/11
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano LAFRANCOL S.A.S.

Composición: Cada sobre de 5 g contiene 8 billones de células vivas de Lactobacillus casei DG y 4 g de Inulina de alta solubilidad.

Forma farmacéutica: Granulado en polvo para reconstituir a solución oral

Indicaciones: Síndrome de dismicrobionismo intestinal; síndromes diarreicos y dispépticos con flora bacteriana alterada (diarrea, enteritis inespecíficas, colitis); dismicrobionismo intestinal por antibióticos. Constipación y flatulencia.

Contraindicaciones y Advertencias: Hipersensibilidad al medicamento o a alguno de los componentes de la formulación.

El contenido del sobre debe ser tomado en agua u otra bebida no caliente. Debe mantenerse a temperaturas no superiores a 25°.

Contiene Inulina, fibra dietaria prebiótica que incrementa la masa fecal.

Precauciones: Inmunodeficiencia severa incluyendo estados de desnutrición grave o cáncer.

Barrera epitelial intestinal incompetente (procesos diarreicos severos, inflamación intestinal).

Dosificación y Grupo Etario: Adultos: tomar un sobre 2 veces al día, disuelto en agua, leche. Té u otra bebida antes de las comidas

Niños mayores de 12 años: Tomar un sobre 1 al día, disuelto en agua, leche. Té u otra bebida antes de la comida principal.

Vía de administración: Oral.

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



Interacciones: No hay reportes de interacciones farmacológicas.

Efectos Adversos: Las infecciones por estos microorganismos podrían ocurrir de forma natural incluso sin estar relacionadas con la ingesta de estos microorganismos.

Todos los casos de infecciones sistémicas por probióticos se han producido en pacientes con enfermedades graves de base (Diabetes mellitus, valvulopatías, prematuros, problemas hematológicos, SIDA, pacientes de cuidados intensivos, con nutrición parenteral, con yeyunostomías, síndrome de intestino corto, trasplantados, pacientes con cáncer, etc.). La mayoría de estos casos se resolvieron con tratamiento antibiótico pero, en algunos derivaron a shock séptico.

Es posible que diferentes cepas de probióticos tengan diferentes perfiles de seguridad. No obstante, en estudios prospectivos y randomizados realizados en adultos inmunodeprimidos y niños infectados por VIH y en neonatos pretérmino no se ha comunicado ningún caso de sepsis por Lactobacilos. A nivel general la balanza de beneficios frente a los riesgos está claramente inclinada hacia los primeros ya que el riesgo de infección por el consumo de probióticos sería similar al de la infección por cepas comensales y, en general, muy bajo, incluso en pacientes inmunodeprimidos. No obstante, existen grupos seleccionados de pacientes en los cuales todavía se recomienda emplear con precaución, en especial en prematuros y en determinados pacientes inmunodeprimidos.

La inulina es considerada como atóxica, incluso por los organismos de control de alimentos tales como la FDA. Por ello, en Europa desde enero del 2007 se autoriza su incorporación a los alimentos. Sin embargo, también se han señalado reacciones adversas a la inulina

Si se sufre del síndrome de mala absorción de fructosa la inulina, que es un fructano, puede ser un problema para estas personas, por lo que deben limitar la toma de inulina a no más de 0,5 g por comida para estos individuos.

Condición de Venta: Medicamento de venta sin fórmula médica.

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

- Inclusión en Normas farmacológicas.

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



- Indicaciones, Contraindicaciones y Advertencias, Dosificación y Grupo Etario y condición de Venta.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los productos de la referencia únicamente con las indicaciones relacionadas a continuación:

Composición: Cada sobre de 5 g contiene 8 billones de células vivas de *Lactobacillus casei* DG y 4 g de Inulina de alta solubilidad.

Forma farmacéutica: Granulado en polvo para reconstituir a solución oral

Indicaciones: Síndrome de dismicrobismo intestinal; síndromes diarreicos y dispépticos con flora bacteriana alterada (diarrea, enteritis inespecíficas, colitis); dismicrobionismo intestinal por antibióticos.

Contraindicaciones y Advertencias: Hipersensibilidad al medicamento o a alguno de los componentes de la formulación.

El contenido del sobre debe ser tomado en agua u otra bebida no caliente. Debe mantenerse a temperaturas no superiores a 25°.

Contiene Inulina, fibra dietaria prebiótica que incrementa la masa fecal.

Precauciones: Inmunodeficiencia severa incluyendo estados de desnutrición grave o cáncer.

Barrera epitelial intestinal incompetente (procesos diarreicos severos, inflamación intestinal).

Dosificación y Grupo Etario: Adultos: tomar un sobre 2 veces al día, disuelto en agua, leche. Té u otra bebida antes de las comidas

Niños mayores de 12 años: Tomar un sobre 1 al día, disuelto en agua, leche. Té u otra bebida antes de la comida principal.

Vía de administración: Oral.

Interacciones: No hay reportes de interacciones farmacológicas.

Efectos Adversos: Las infecciones por estos microorganismos podrían ocurrir de forma natural incluso sin estar relacionadas con la ingesta de estos microorganismos.

Todos los casos de infecciones sistémicas por probióticos se han producido en pacientes con enfermedades graves de base (Diabetes

mellitus, valvulopatías, prematuros, problemas hematológicos, SIDA, pacientes de cuidados intensivos, con nutrición parenteral, con yeyunostomías, síndrome de intestino corto, trasplantados, pacientes con cáncer, etc.). La mayoría de estos casos se resolvieron con tratamiento antibiótico pero, en algunos derivaron a shock séptico.

Es posible que diferentes cepas de probióticos tengan diferentes perfiles de seguridad. No obstante, en estudios prospectivos y randomizados realizados en adultos inmunodeprimidos y niños infectados por VIH y en neonatos pretérmino no se ha comunicado ningún caso de sepsis por Lactobacilos. A nivel general la balanza de beneficios frente a los riesgos está claramente inclinada hacia los primeros ya que el riesgo de infección por el consumo de probióticos sería similar al de la infección por cepas comensales y, en general, muy bajo, incluso en pacientes inmunodeprimidos. No obstante, existen grupos seleccionados de pacientes en los cuales todavía se recomienda emplear con precaución, en especial en prematuros y en determinados pacientes inmunodeprimidos.

La inulina es considerada como atóxica, incluso por los organismos de control de alimentos tales como la FDA. Por ello, en Europa desde enero del 2007 se autoriza su incorporación a los alimentos. Sin embargo, también se han señalado reacciones adversas a la inulina

Si se sufre del síndrome de mala absorción de fructosa la inulina, que es un fructano, puede ser un problema para estas personas, por lo que deben limitar la toma de inulina a no más de 0,5 g por comida para estos individuos.

Condición de Venta: Medicamento de venta sin fórmula médica.

Norma farmacológica: 8.1.13.0.N10

3.1.3.7. PRIORIX VACUNA 2-DOSIS

Expediente : 20052943
 Radicado : 2012105536
 Fecha : 2012/09/06
 Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada vial reconstituido (2-dosis: dos veces 0.5 mL después de la reconstitución) contiene:

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



Virus vivos atenuados antisarampión (Cepa Schwarz) mayor o igual que 10^3 CCID₅₀;

Virus vivos atenuados antiparotiditis (cepa RIT 4385) mayor o igual que $10^{3.7}$ CCID₅₀;

Virus vivos atenuados antirubeola (Cepa WISTAR RA27/3) mayor o igual que 10^3 CCID₅₀.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Priorix está indicada para la inmunización activa contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola.

Contraindicaciones: Priorix está contraindicada en personas con hipersensibilidad sistémica conocida a la neomicina o a cualquier otro componente de la vacuna. Un historial de dermatitis por contacto con la neomicina no constituye una contraindicación.

Priorix no debe administrarse a personas con respuestas inmunológicas alteradas, entre los que se incluyen los pacientes con inmunodeficiencia primaria o secundaria.

Sin embargo, las vacunas combinadas de sarampión, parotiditis y rubéola pueden administrarse a personas asintomáticas infectadas con el VIH sin consecuencias adversas para su enfermedad, y su uso puede considerarse para pacientes sintomáticos.

La administración de Priorix está contraindicada en mujeres embarazadas. Además, se deberá evitar el embarazo durante los tres meses siguientes a la vacunación.

Precauciones y Advertencias: Al igual que sucede con otras vacunas, se debe posponer la administración de Priorix en personas que presentan una enfermedad febril severa aguda. No obstante, la presencia de una infección leve no es una contraindicación para la vacunación.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta sicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Antes de inyectar la vacuna, habrá que esperar a que se evapore el alcohol u otros agentes utilizados para desinfectar la piel, ya que estas sustancias pueden inactivar los virus atenuados de la vacuna.

Podría obtenerse una protección limitada contra el sarampión si se administra la vacuna en un lapso de 72 horas tras la exposición al sarampión natural.

Los niños menores de 12 meses de edad pudieran no desarrollar una respuesta suficiente contra el componente del sarampión de la vacuna, debido a la posible persistencia de anticuerpos maternos contra el virus del sarampión. Esto no debe impedir el uso de la vacuna en lactantes (< 12 meses), ya que la vacunación puede estar indicada en ciertas situaciones como las que se presentan en las zonas de alto riesgo. En estas circunstancias se debe considerar la revacunación a los 12 meses de edad o posteriormente.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados, para el caso poco común de que se presente una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Los componentes de sarampión y parotiditis de la vacuna se producen en cultivos de células embrionarias de pollo y por lo tanto pueden contener trazas de proteína de huevo. Es posible que las personas con una historia de reacciones anafilácticas, anafilactoides, u otras reacciones inmediatas (p.ej. urticaria generalizada, inflamación de la boca y la garganta, dificultad al respirar, hipotensión, o shock) subsecuentes a la ingestión de huevo presenten un riesgo mayor de reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato después de la vacunación, aunque se ha mostrado que estos tipos de reacciones son muy raros. Los individuos que han experimentado anafilaxia después de la ingestión de huevo deberían ser vacunados con suma cautela, teniendo disponible tratamiento adecuado para anafilaxia en caso de ocurrir tal reacción. Priorix se debe administrar con precaución a personas con antecedentes personales o familiares de enfermedades alérgicas o de convulsiones.

No se ha documentado la transmisión de los virus del sarampión y la parotiditis de sujetos vacunados a contactos sensibles. Se sabe que la excreción faríngea del virus de la rubéola ocurre aproximadamente entre 7 y 28 días tras la vacunación, con una excreción máxima hacia el día 11. Aún así, no existe evidencia de transmisión de este virus excretado a contactos sensibles.

En un número limitado de sujetos se administró Priorix por vía intramuscular. Se obtuvo una respuesta inmune adecuada para los tres componentes de la vacuna.

Priorix no debe administrarse por vía intravenosa bajo ninguna circunstancia.

Se han comunicado casos de agravamiento de trombocitopenia y de recurrencia de la misma en sujetos que padecieron trombocitopenia tras la primera dosis después de la vacunación con vacunas vivas antisarampionosa,

antiparotidea y antirrubéolica. En tales casos, el riesgo-beneficio de la inmunización con Priorix deberá evaluarse cuidadosamente.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología:

Se recomienda una dosis única de 0,5 ml de la vacuna reconstituida.

En vista de que los planes de vacunación varían en los diferentes países, el esquema recomendado para cada país deberá estar de acuerdo con las recomendaciones nacionales.

Método de administración:

Priorix debe administrarse mediante inyección subcutánea, aunque también puede administrarse por inyección intramuscular.

Vía de administración: Subcutánea, Intramuscular.

Interacciones: Si se tiene que hacer la prueba de tuberculina, ésta debe realizarse antes o simultáneamente con la vacunación, ya que se ha comunicado que la vacuna de virus vivos de sarampión (y, posiblemente, de parotiditis) puede causar una depresión temporal de la sensibilidad de la piel a la tuberculina. Esta anergia puede durar entre 4 y 6 semanas, por lo que la prueba de la tuberculina no deberá realizarse durante ese período después de la vacunación, a fin de evitar resultados falsos negativos.

Los estudios han demostrado que PriorixTM puede administrarse al mismo tiempo que la vacuna de virus vivos atenuados de varicela (VarilrixTM) si la inyección se aplica en un lugar diferente.

Aunque todavía no se han recogido los datos sobre la administración concomitante de PriorixTM y otras vacunas, por lo general se acepta que la vacuna combinada de sarampión, parotiditis y rubéola puede administrarse al mismo tiempo que la vacuna oral contra la poliomielitis (OPV) o la vacuna inactivada contra la poliomielitis (IPV), las vacunas trivalentes inyectables de difteria, tétanos y tosferina (DTP célula completa/DTP acelular) y Haemophilus influenzae tipo b (Hib), si las inyecciones se aplican en distintos lugares.

Si no se puede administrar PriorixTM al mismo tiempo que otras vacunas de virus vivos atenuados, se debe dejar un intervalo de por lo menos un mes entre ambas vacunaciones.

En personas que hayan recibido gammaglobulinas humanas o una transfusión sanguínea, se retrasará la vacunación por lo menos tres meses, puesto que

existe la posibilidad de que la vacuna fracase debido a la adquisición pasiva de anticuerpos contra la parotiditis, el sarampión y la rubéola.

PriorixTM puede administrarse como una dosis de refuerzo en sujetos que hayan sido vacunados previamente con otra vacuna combinada contra sarampión, parotiditis y rubéola.

Efectos Adversos: La frecuencia se informa como:

Muy común: $\geq 1/10$

Común: $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco común: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$

Ocasional: $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$

Muy ocasional: $< 1/10000$

En estudios clínicos controlados, fueron monitoreados activamente los signos y síntomas durante un período de seguimiento de 42 días. También se pidió a los vacunados que informaran cualquier evento clínico durante el período de estudio.

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en un total de aproximadamente 12000 sujetos que recibieron Priorix en ensayos clínicos.

Infecciones e infestaciones:

Poco comunes: Otitis media

Comunes: Infección del tracto respiratorio superior

Alteraciones en el sistema sanguíneo y linfático:

Poco comunes: Linfadenopatía

Alteraciones en el sistema inmune:

Ocasionales: Reacciones alérgicas

Alteraciones en el metabolismo y la nutrición:

Poco comunes: Anorexia

Alteraciones psiquiátricas:

Poco comunes: Nerviosismo, llanto anormal, insomnio

Alteraciones en el sistema nervioso:

Ocasionales: Convulsiones febriles

Alteraciones oculares:

Poco comunes: Conjuntivitis

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



Alteraciones en el sistema respiratorio, torácico y mediastínico:
Poco comunes: Bronquitis, tos

Alteraciones en el sistema gastrointestinal:
Poco comunes: Hipertrofia de la glándula parótida, diarrea, vómito

Alteraciones en la piel y el tejido subcutáneo:
Comunes: Exantema

Alteraciones generales y en el sitio de administración:
Muy comunes: Enrojecimiento en el sitio de la inyección, fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (rectal) o $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ (axilar/oral)
Comunes: Dolor e inflamación en el sitio de la inyección, fiebre $> 39.5^{\circ}\text{C}$ (rectal) o $> 39^{\circ}\text{C}$ (axilar/oral)

En general, fue similar la categoría de frecuencia de las reacciones adversas para la primera y la segunda dosis de la vacuna. La excepción a esto fue el dolor en el sitio de la inyección que fue “Común” después de la primera dosis de la vacuna y “Muy común” después de la segunda dosis de la vacuna.

Durante la vigilancia posterior a la comercialización, se han informado las siguientes reacciones adicionales asociadas temporalmente con la vacunación con PriorixTM.

Infecciones e infestaciones: Meningitis

Alteraciones en el sistema sanguíneo y linfático: Trombocitopenia, púrpura trombocitopénica

Alteraciones en el sistema inmune: Reacciones anafilácticas

Alteraciones en el sistema nervioso: Mielitis transversa, síndrome de Guillain Barré, neuritis periférica, encefalitis*

Alteraciones en la piel y el tejido subcutáneo: Eritema multiforme

Alteraciones musculoesqueléticas y en el tejido conectivo: Artralgia, artritis

Alteraciones generales y en el sitio de administración: Síndrome de Kawasaki

* Se ha reportado encefalitis con una frecuencia por debajo de 1 por 10 millones de dosis. El riesgo de encefalitis después de la administración de la vacuna es mucho menor que el riesgo de encefalitis causada por

enfermedades naturales (sarampión: 1 en 1000 a 2000 casos; rubéola: aproximadamente 1 en 6000 casos).

En situaciones ocasionales, no se puede descartar una afección similar a las parotiditis con un período de incubación abreviado. En casos aislados se ha informado de una inflamación dolorosa transitoria de los testículos después de la vacunación combinada contra las parotiditis, sarampión y rubéola.

En casos raros se ha reportado un síndrome similar al sarampión después de la vacunación con Priorix.

La administración intravascular accidental puede dar origen a reacciones graves e incluso a un shock. Las medidas inmediatas dependen de la gravedad de la reacción.

En los estudios comparativos, se reportó una incidencia menor, de significancia estadística, de dolor local, enrojecimiento e inflamación con Priorix en comparación con el comparador. La incidencia de las demás reacciones adversas antes enumeradas fue similar en ambas vacunas.

Condición de venta: Venta con fórmula facultativa.

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 de Priorix Vacuna en 2 dosis
- Inserto versión GDS011/IPI07(23-FEB-2011).
- Información para prescribir versión GDS011/IPI07(23-FEB-2011).
- Aprobación de artes

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

- La evaluación Farmacológica de Priorix Vacuna en 2 dosis
- El Inserto versión GDS011/IPI07(23-FEB-2011).
- La Información para prescribir versión GDS011/IPI07(23-FEB-2011).
- La aprobación de artes

Composición: Cada vial reconstituido (2-dosis: dos veces 0.5 mL después de la reconstitución) contiene:

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



Virus vivos atenuados antisarampión (Cepa Schwarz) mayor o igual que 10^3 CCID₅₀;

Virus vivos atenuados antiparotiditis (cepa RIT 4385) mayor o igual que $10^{3.7}$ CCID₅₀;

Virus vivos atenuados antirubeola (Cepa WISTAR RA27/3) mayor o igual que 10^3 CCID₅₀.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Priorix está indicada para la inmunización activa contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola.

Contraindicaciones: Priorix está contraindicada en personas con hipersensibilidad sistémica conocida a la neomicina o a cualquier otro componente de la vacuna. Un historial de dermatitis por contacto con la neomicina no constituye una contraindicación.

Priorix no debe administrarse a personas con respuestas inmunológicas alteradas, entre los que se incluyen los pacientes con inmunodeficiencia primaria o secundaria.

Sin embargo, las vacunas combinadas de sarampión, parotiditis y rubéola pueden administrarse a personas asintomáticas infectadas con el VIH sin consecuencias adversas para su enfermedad, y su uso puede considerarse para pacientes sintomáticos.

La administración de Priorix está contraindicada en mujeres embarazadas. Además, se deberá evitar el embarazo durante los tres meses siguientes a la vacunación.

Precauciones y Advertencias: Al igual que sucede con otras vacunas, se debe posponer la administración de Priorix en personas que presentan una enfermedad febril severa aguda. No obstante, la presencia de una infección leve no es una contraindicación para la vacunación.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta sicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Antes de inyectar la vacuna, habrá que esperar a que se evapore el alcohol u otros agentes utilizados para desinfectar la piel, ya que estas sustancias pueden inactivar los virus atenuados de la vacuna.

Podría obtenerse una protección limitada contra el sarampión si se administra la vacuna en un lapso de 72 horas tras la exposición al sarampión natural.

Los niños menores de 12 meses de edad pudieran no desarrollar una respuesta suficiente contra el componente del sarampión de la vacuna, debido a la posible persistencia de anticuerpos maternos contra el virus del sarampión. Esto no debe impedir el uso de la vacuna en lactantes (< 12 meses), ya que la vacunación puede estar indicada en ciertas situaciones como las que se presentan en las zonas de alto riesgo. En estas circunstancias se debe considerar la revacunación a los 12 meses de edad o posteriormente.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados, para el caso poco común de que se presente una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Los componentes de sarampión y parotiditis de la vacuna se producen en cultivos de células embrionarias de pollo y por lo tanto pueden contener trazas de proteína de huevo. Es posible que las personas con una historia de reacciones anafilácticas, anafilactoides, u otras reacciones inmediatas (p.ej. urticaria generalizada, inflamación de la boca y la garganta, dificultad al respirar, hipotensión, o shock) subsecuentes a la ingestión de huevo presenten un riesgo mayor de reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato después de la vacunación, aunque se ha mostrado que estos tipos de reacciones son muy raros. Los individuos que han experimentado anafilaxia después de la ingestión de huevo deberían ser vacunados con suma cautela, teniendo disponible tratamiento adecuado para anafilaxia en caso de ocurrir tal reacción.

Priorix se debe administrar con precaución a personas con antecedentes personales o familiares de enfermedades alérgicas o de convulsiones.

No se ha documentado la transmisión de los virus del sarampión y la parotiditis de sujetos vacunados a contactos sensibles. Se sabe que la excreción faríngea del virus de la rubéola ocurre aproximadamente entre 7 y 28 días tras la vacunación, con una excreción máxima hacia el día 11. Aún así, no existe evidencia de transmisión de este virus excretado a contactos sensibles.

En un número limitado de sujetos se administró Priorix por vía intramuscular. Se obtuvo una respuesta inmune adecuada para los tres componentes de la vacuna.

Priorix no debe administrarse por vía intravenosa bajo ninguna circunstancia.

Se han comunicado casos de agravamiento de trombocitopenia y de recurrencia de la misma en sujetos que padecieron trombocitopenia tras la primera dosis después de la vacunación con vacunas vivas antisarampionosa, antiparotidea y antirrubéolica. En tales casos, el riesgo-beneficio de la inmunización con Priorix deberá evaluarse cuidadosamente.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología:

Se recomienda una dosis única de 0,5 ml de la vacuna reconstituida.

En vista de que los planes de vacunación varían en los diferentes países, el esquema recomendado para cada país deberá estar de acuerdo con las recomendaciones nacionales.

Método de administración:

Priorix debe administrarse mediante inyección subcutánea, aunque también puede administrarse por inyección intramuscular.

Vía de administración: Subcutánea, Intramuscular.

Interacciones: Si se tiene que hacer la prueba de tuberculina, ésta debe realizarse antes o simultáneamente con la vacunación, ya que se ha comunicado que la vacuna de virus vivos de sarampión (y, posiblemente, de parotiditis) puede causar una depresión temporal de la sensibilidad de la piel a la tuberculina. Esta anergia puede durar entre 4 y 6 semanas, por lo que la prueba de la tuberculina no deberá realizarse durante ese período después de la vacunación, a fin de evitar resultados falsos negativos.

Los estudios han demostrado que PriorixTM puede administrarse al mismo tiempo que la vacuna de virus vivos atenuados de varicela (VarilrixTM) si la inyección se aplica en un lugar diferente.

Aunque todavía no se han recogido los datos sobre la administración concomitante de PriorixTM y otras vacunas, por lo general se acepta que la vacuna combinada de sarampión, parotiditis y rubéola puede administrarse al mismo tiempo que la vacuna oral contra la poliomielitis (OPV) o la vacuna inactivada contra la poliomielitis (IPV), las vacunas trivalentes inyectables de difteria, tétanos y tosferina (DTP célula

completa/DTP acelular) y Haemophilus influenzae tipo b (Hib), si las inyecciones se aplican en distintos lugares.

Si no se puede administrar PriorixTM al mismo tiempo que otras vacunas de virus vivos atenuados, se debe dejar un intervalo de por lo menos un mes entre ambas vacunaciones.

En personas que hayan recibido gammaglobulinas humanas o una transfusión sanguínea, se retrasará la vacunación por lo menos tres meses, puesto que existe la posibilidad de que la vacuna fracase debido a la adquisición pasiva de anticuerpos contra la parotiditis, el sarampión y la rubéola.

PriorixTM puede administrarse como una dosis de refuerzo en sujetos que hayan sido vacunados previamente con otra vacuna combinada contra sarampión, parotiditis y rubéola.

Efectos Adversos: La frecuencia se informa como:

Muy común: $\geq 1/10$

Común: $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco común: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$

Ocasional: $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$

Muy ocasional: $< 1/10000$

En estudios clínicos controlados, fueron monitoreados activamente los signos y síntomas durante un período de seguimiento de 42 días. También se pidió a los vacunados que informaran cualquier evento clínico durante el período de estudio.

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en un total de aproximadamente 12000 sujetos que recibieron Priorix en ensayos clínicos.

Infecciones e infestaciones:

Poco comunes: Otitis media

Comunes: Infección del tracto respiratorio superior

Alteraciones en el sistema sanguíneo y linfático:

Poco comunes: Linfadenopatía

Alteraciones en el sistema inmune:

Ocasionales: Reacciones alérgicas

Alteraciones en el metabolismo y la nutrición:

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



Poco comunes: Anorexia

Alteraciones psiquiátricas:

Poco comunes: Nerviosismo, llanto anormal, insomnio

Alteraciones en el sistema nervioso:

Ocasionales: Convulsiones febriles

Alteraciones oculares:

Poco comunes: Conjuntivitis

Alteraciones en el sistema respiratorio, torácico y mediastínico:

Poco comunes: Bronquitis, tos

Alteraciones en el sistema gastrointestinal:

Poco comunes: Hipertrofia de la glándula parótida, diarrea, vómito

Alteraciones en la piel y el tejido subcutáneo:

Comunes: Exantema

Alteraciones generales y en el sitio de administración:

Muy comunes: Enrojecimiento en el sitio de la inyección, fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (rectal) o $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ (axilar/oral)

Comunes: Dolor e inflamación en el sitio de la inyección, fiebre $> 39.5^{\circ}\text{C}$ (rectal) o $> 39^{\circ}\text{C}$ (axilar/oral)

En general, fue similar la categoría de frecuencia de las reacciones adversas para la primera y la segunda dosis de la vacuna. La excepción a esto fue el dolor en el sitio de la inyección que fue “Común” después de la primera dosis de la vacuna y “Muy común” después de la segunda dosis de la vacuna.

Durante la vigilancia posterior a la comercialización, se han informado las siguientes reacciones adicionales asociadas temporalmente con la vacunación con PriorixTM.

Infecciones e infestaciones: Meningitis

Alteraciones en el sistema sanguíneo y linfático: Trombocitopenia, púrpura trombocitopénica

Alteraciones en el sistema inmune: Reacciones anafilácticas

Alteraciones en el sistema nervioso: Mielitis transversa, síndrome de Guillain Barré, neuritis periférica, encefalitis*

Alteraciones en la piel y el tejido subcutáneo: Eritema multiforme

Alteraciones musculoesqueléticas y en el tejido conectivo: Artralgia, artritis

Alteraciones generales y en el sitio de administración: Síndrome de Kawasaki

*** Se ha reportado encefalitis con una frecuencia por debajo de 1 por 10 millones de dosis. El riesgo de encefalitis después de la administración de la vacuna es mucho menor que el riesgo de encefalitis causada por enfermedades naturales (sarampión: 1 en 1000 a 2000 casos; rubéola: aproximadamente 1 en 6000 casos).**

En situaciones ocasionales, no se puede descartar una afección similar a las parotiditis con un período de incubación abreviado. En casos aislados se ha informado de una inflamación dolorosa transitoria de los testículos después de la vacunación combinada contra las parotiditis, sarampión y rubéola.

En casos raros se ha reportado un síndrome similar al sarampión después de la vacunación con Priorix.

La administración intravascular accidental puede dar origen a reacciones graves e incluso a un shock. Las medidas inmediatas dependen de la gravedad de la reacción.

En los estudios comparativos, se reportó una incidencia menor, de significancia estadística, de dolor local, enrojecimiento e inflamación con Priorix en comparación con el comparador. La incidencia de las demás reacciones adversas antes enumeradas fue similar en ambas vacunas.

Condición de venta: Venta con fórmula facultativa.

3.1.3.8. CLOTTAFAC 1.5 g / 100 mL, POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20053571
Radicado : 2012112848
Fecha : 2012/09/21

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



Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada 100 mL de solución reconstituida contiene fibrinógeno humano 1.5 g.

Forma farmacéutica: Polvo y disolvente para solución inyectable

Indicaciones:

- Afibrinogenemia, hipofibrinogenemia o disfibrinogenemia congénitas en pacientes con sangrados espontáneos o hemorragias ocasionadas por una lesión.
- Como terapia complementaria para el manejo de hemorragias graves descontroladas en situaciones de hipofibrinogenemia adquirida; por ejemplo:
- Un incremento del consumo de fibrinógeno asociado a un sangrado incontrolado con riesgo vital durante una complicación obstétrica, una cirugía o un trauma.
- Una síntesis de fibrinógeno defectuosa en el hígado en pacientes con una insuficiencia hepática grave o secundaria a un tratamiento con L-asparaginasa.

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

Precauciones y Advertencias: Existe un riesgo de trombosis en los pacientes tratados con fibrinógeno humano por deficiencias congénitas o adquiridas, principalmente en caso de altas dosis y de dosis repetidas. Los pacientes tratados con fibrinógeno humano deben ser estrechamente monitorizados para detectar cualquier signo o síntoma de trombosis.

El beneficio potencial del tratamiento con fibrinógeno humano debe sopesarse frente a los riesgos tromboembólicos en las siguientes situaciones: En pacientes con historia de enfermedad coronaria o infarto de miocardio, con insuficiencia hepática, durante o después de una cirugía, en recién nacidos o en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas o coagulación intravascular diseminada. Es necesaria una estrecha monitorización.

En caso de hipofibrinogenemia adquirida (sobre todo en situaciones de coagulación intravascular diseminada o hepatopatía), no sólo hay una deficiencia de fibrinógeno. En efecto, es frecuente que haya una deficiencia de todos los factores de coagulación y de los inhibidores. El uso de un sustituto equilibrado multifactor de plasma fresco congelado, crioprecipitado o diversos inhibidores/factores de coagulación debe considerarse como tratamiento de

primera línea en la estrategia terapéutica y requiere una estrecha monitorización del sistema de coagulación.

La administración debe detenerse inmediatamente en caso de alergia, reacción anafiláctica o choque, y todo síntoma debe tratarse apropiadamente.

Para el tratamiento de hemorragias agudas graves, Clottafact debe prescribirse en asociación con medidas de cuidado intensivo apropiadas dependiendo del estado clínico y biológico del paciente.

Clottafact contiene un máximo de 69 mg de sodio/vial. Debe tomarse en cuenta este contenido de sodio en el caso de los pacientes con una dieta baja en sodio estricta.

Entre las medidas estándares para prevenir el riesgo de transmisión de agentes infecciosos contenidos en los medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos se encuentran la selección clínica de los donantes, las pruebas de detección de marcadores específicos de infección en donaciones individuales y en mezclas de plasma y la aplicación de etapas de fabricación eficaces para la inactivación o eliminación de virus. Sin embargo, cuando se administran medicamentos preparados a base de sangre o plasma humanos, no puede excluirse totalmente el riesgo de transmisión de agentes infecciosos. Esto también se refiere a virus emergentes o de naturaleza desconocida y a otros tipos de agentes infecciosos.

Las medidas tomadas se consideran como efectivas contra los virus con envoltura como el VIH, el VHB y el VHC.

Las medidas tomadas pueden tener una eficacia limitada contra los virus sin envoltura como el VHA y el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave en los fetos y en las personas que padecen determinados tipos de anemia o inmunodeficiencias.

Los pacientes regularmente tratados con fibrinógeno deben recibir las vacunas pertinentes (hepatitis A y B).

Pueden aparecer anticuerpos en pacientes con deficiencias congénitas que siguen un tratamiento de sustitución con factores de coagulación, pero hasta la fecha no se ha descrito este tipo de casos con el fibrinógeno.

Dosificación y Grupo Etario: El tratamiento debe iniciarse y monitorizarse con la supervisión de un médico especializado en trastornos de la hemostasia.

Posología

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



La dosificación y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de los trastornos, de la localización y de la intensidad del sangrado y de la condición clínica del paciente.

El nivel plasmático de fibrinógeno debe medirse inicialmente y después monitorizarse regularmente para determinar la mejor posología y frecuencia de la administración para cada paciente. El estado clínico del paciente y las demás terapias de sustitución deben monitorizarse continuamente.

Los niveles medios normales de fibrinógeno circulante están comprendidos entre 1,5 y 4,5 g/l. El nivel de fibrinógeno crítico por debajo del cual puede ocurrir un sangrado es de aproximadamente 0,5-1 g/l.

- Deficiencias congénitas

La primera inyección debería aumentar los niveles de fibrinógeno circulante por encima de 1 g/l (niveles normales: de 1,5 a 4,5 g/l).

La fórmula utilizada para calcular la dosis inicial es:

$$\text{Cantidad que se debe inyectar (g)} = [\text{nivel objetivo (g/l)} - \text{nivel basal (g/l)}] \times 0,043 \times \text{peso corporal (kg)}.$$

Donde 0,043 corresponde a 1/recuperación (g/l/g/kg)

La posología posterior (dosis y frecuencia de las inyecciones) debe determinarse según el estado clínico del paciente y los resultados de laboratorio.

- Deficiencia adquirida

Adultos: En general, debe administrarse, y de ser necesario repetirse, una dosis inicial de 1 a 2 g. En caso de hemorragias obstétricas graves, puede necesitarse una mayor cantidad de fibrinógeno (de 4 a 8 g).

Si los niveles de fibrinógeno no están disponibles en situaciones de emergencia con una hemorragia aguda, debe administrarse una dosis inicial y después deben ajustarse las dosis siguientes según los niveles medidos después de la dosis inicial.

Niños: La posología establecida basándose en el peso corporal y en el contexto clínico es generalmente de 0,02 a 0,03 g/kg.

Vía de administración: Vía intravenosa.

Interacciones: En la actualidad no se conoce ninguna interacción de Clottafact con otros medicamentos. Sin embargo, este medicamento no debe mezclarse con otros productos y/o fármacos antes de su uso.

Efectos Adversos: En un estudio realizado en seis pacientes con deficiencias de fibrinógeno congénitas se describieron los siguientes efectos:

Trastornos del sistema nervioso
Muy frecuentes: Cefalea

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Muy frecuentes: Sudoración nocturna

Los datos sobre la frecuencia de las reacciones adversas en los ensayos clínicos son insuficientes. Sin embargo, se han descrito las siguientes reacciones adversas:

Trastornos del sistema inmunitario

Frecuencia desconocida: Al igual que con cualquier producto con proteínas y de administración intravenosa, es posible que se produzcan reacciones alérgicas anafilácticas.

Trastornos vasculares:

Frecuencia desconocida: en vista del mecanismo de acción de Clottafact, no se puede excluir el riesgo de trombosis ni de hipotensión arterial transitoria.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuencia desconocida: Escalofríos, hipertermia

Condición de Venta: Bajo prescripción médica.

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

- Evaluación farmacológica.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Prospecto versión AR/12E313/01 Agosto 2012.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar el producto de la referencia, únicamente con las siguientes indicaciones:

Composición: Cada 100 mL de solución reconstituida contiene fibrinógeno humano 1.5 g.

Forma farmacéutica: Polvo y disolvente para solución inyectable

Indicaciones:

- Afibrinogenemia, hipofibrinogenemia o disfibrinogenemia congénitas en pacientes con sangrados espontáneos o hemorragias ocasionadas por una lesión.
- Como terapia complementaria para el manejo de hemorragias graves descontroladas en situaciones de hipofibrinogenemia adquirida

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

Precauciones y Advertencias: Existe un riesgo de trombosis en los pacientes tratados con fibrinógeno humano por deficiencias congénitas o adquiridas, principalmente en caso de altas dosis y de dosis repetidas. Los pacientes tratados con fibrinógeno humano deben ser estrechamente monitorizados para detectar cualquier signo o síntoma de trombosis.

El beneficio potencial del tratamiento con fibrinógeno humano debe sopesarse frente a los riesgos tromboembólicos en las siguientes situaciones: En pacientes con historia de enfermedad coronaria o infarto de miocardio, con insuficiencia hepática, durante o después de una cirugía, en recién nacidos o en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas o coagulación intravascular diseminada. Es necesaria una estrecha monitorización.

En caso de hipofibrinogenemia adquirida (sobre todo en situaciones de coagulación intravascular diseminada o hepatopatía), no sólo hay una deficiencia de fibrinógeno. En efecto, es frecuente que haya una deficiencia de todos los factores de coagulación y de los inhibidores. El uso de un sustituto equilibrado multifactor de plasma fresco congelado, crioprecipitado o diversos inhibidores/factores de coagulación debe considerarse como tratamiento de primera línea en la estrategia terapéutica y requiere una estrecha monitorización del sistema de coagulación.

La administración debe detenerse inmediatamente en caso de alergia, reacción anafiláctica o choque, y todo síntoma debe tratarse apropiadamente.

Para el tratamiento de hemorragias agudas graves, Clottafact debe prescribirse en asociación con medidas de cuidado intensivo apropiadas dependiendo del estado clínico y biológico del paciente.

Clottafact contiene un máximo de 69 mg de sodio/vial. Debe tomarse en cuenta este contenido de sodio en el caso de los pacientes con una dieta baja en sodio estricta.

Entre las medidas estándares para prevenir el riesgo de transmisión de agentes infecciosos contenidos en los medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos se encuentran la selección clínica de los donantes, las pruebas de detección de marcadores específicos de infección en donaciones individuales y en mezclas de plasma y la aplicación de etapas de fabricación eficaces para la inactivación o eliminación de virus. Sin embargo, cuando se administran medicamentos preparados a base de sangre o plasma humanos, no puede excluirse totalmente el riesgo de transmisión de agentes infecciosos. Esto también se refiere a virus emergentes o de naturaleza desconocida y a otros tipos de agentes infecciosos.

Las medidas tomadas se consideran como efectivas contra los virus con envoltura como el VIH, el VHB y el VHC.

Las medidas tomadas pueden tener una eficacia limitada contra los virus sin envoltura como el VHA y el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave en los fetos y en las personas que padecen determinados tipos de anemia o inmunodeficiencias.

Los pacientes regularmente tratados con fibrinógeno deben recibir las vacunas pertinentes (hepatitis A y B).

Pueden aparecer anticuerpos en pacientes con deficiencias congénitas que siguen un tratamiento de sustitución con factores de coagulación, pero hasta la fecha no se ha descrito este tipo de casos con el fibrinógeno.

Dosificación y Grupo Etario: El tratamiento debe iniciarse y monitorizarse con la supervisión de un médico especializado en trastornos de la hemostasia.

Posología

La dosificación y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de los trastornos, de la localización y de la intensidad del sangrado y de la condición clínica del paciente.

El nivel plasmático de fibrinógeno debe medirse inicialmente y después monitorizarse regularmente para determinar la mejor posología y

frecuencia de la administración para cada paciente. El estado clínico del paciente y las demás terapias de sustitución deben monitorizarse continuamente.

Los niveles medios normales de fibrinógeno circulante están comprendidos entre 1,5 y 4,5 g/l. El nivel de fibrinógeno crítico por debajo del cual puede ocurrir un sangrado es de aproximadamente 0,5-1 g/l.

- **Deficiencias congénitas**

La primera inyección debería aumentar los niveles de fibrinógeno circulante por encima de 1 g/l (niveles normales: de 1,5 a 4,5 g/l).

La fórmula utilizada para calcular la dosis inicial es:

$$\text{Cantidad que se debe inyectar (g)} = [\text{nivel objetivo (g/l)} - \text{nivel basal (g/l)}] \times 0,043 \times \text{peso corporal (kg)}.$$

Donde 0,043 corresponde a 1/recuperación (g/l/g/kg)

La posología posterior (dosis y frecuencia de las inyecciones) debe determinarse según el estado clínico del paciente y los resultados de laboratorio.

- **Deficiencia adquirida**

Adultos: En general, debe administrarse, y de ser necesario repetirse, una dosis inicial de 1 a 2 g. En caso de hemorragias obstétricas graves, puede necesitarse una mayor cantidad de fibrinógeno (de 4 a 8 g).

Si los niveles de fibrinógeno no están disponibles en situaciones de emergencia con una hemorragia aguda, debe administrarse una dosis inicial y después deben ajustarse las dosis siguientes según los niveles medidos después de la dosis inicial.

Niños: La posología establecida basándose en el peso corporal y en el contexto clínico es generalmente de 0,02 a 0,03 g/kg.

Vía de administración: Vía intravenosa.

Interacciones: En la actualidad no se conoce ninguna interacción de Clottafact con otros medicamentos. Sin embargo, este medicamento no debe mezclarse con otros productos y/o fármacos antes de su uso.

Efectos Adversos: En un estudio realizado en seis pacientes con deficiencias de fibrinógeno congénitas se describieron los siguientes efectos:

Trastornos del sistema nervioso
Muy frecuentes: Cefalea

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Muy frecuentes: Sudoración nocturna

Los datos sobre la frecuencia de las reacciones adversas en los ensayos clínicos son insuficientes. Sin embargo, se han descrito las siguientes reacciones adversas:

Trastornos del sistema inmunitario

Frecuencia desconocida: Al igual que con cualquier producto con proteínas y de administración intravenosa, es posible que se produzcan reacciones alérgicas anafilácticas.

Trastornos vasculares:

Frecuencia desconocida: en vista del mecanismo de acción de Clottafact, no se puede excluir el riesgo de trombosis ni de hipotensión arterial transitoria.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuencia desconocida: Escalofríos, hipertermia

Condición de Venta: Bajo prescripción médica.

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

3.1.3.9. HIZENTRA

Expediente : 20052622
Radicado : 2012102235
Fecha : 2012/08/30
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición: Cada mL contiene 200 mg de Inmunoglobulina Humana.

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea

Indicaciones: Terapia sustitutiva en adultos y niños con síndromes de inmunodeficiencia primaria como:

- Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas.
- Inmunodeficiencia común variable.
- Inmunodeficiencia combinada grave y síndrome de Wiskott Aldrich.

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



- Deficiencias de subclases de IgG con infecciones recurrentes.
- Terapia sustitutiva en mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipo gammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Hiperprolinemia, éste es un trastorno extremadamente infrecuente, en todo el mundo sólo se conocen unas cuantas familias con esta enfermedad. Hizentra no debe administrarse por vía intravascular.

Advertencias y Precauciones Especiales de Uso:

En caso de administración accidental de Hizentra en vaso sanguíneo, los pacientes pueden entrar en estado de shock.

Debe respetarse estrictamente la velocidad de perfusión indicada en la sección “Dosificación / Forma de Administración: Velocidad de Perfusión”. Es necesario supervisar estrictamente a los pacientes durante su primer periodo de perfusión, y se debe observar cuidadosamente la presencia de cualquier acontecimiento adverso durante y 20 minutos después de la perfusión.

Algunas reacciones adversas pueden producirse con mayor frecuencia en los pacientes que reciben inmunoglobulina humana por primera vez o, en casos muy infrecuentes, cuando se cambia el producto de inmunoglobulina humana o se ha interrumpido el tratamiento durante más de ocho semanas.

Las reacciones alérgicas verdaderas son infrecuentes. En particular, pueden producirse en pacientes con anticuerpos anti-IgA, que deben ser tratados con especial precaución. Los pacientes con anticuerpos anti-IgA para los que el tratamiento con medicamentos de IgG sea la única opción, deberán cambiar al tratamiento con Hizentra únicamente bajo una estricta supervisión médica. En casos muy infrecuentes, la inmunoglobulina humana puede causar un descenso súbito de la presión arterial con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que habían tolerado un tratamiento anterior con inmunoglobulina humana.

Con frecuencia, las posibles complicaciones pueden evitarse, comprobando que:

- Los pacientes no sean sensibles a la inmunoglobulina humana, mediante la perfusión inicial lenta del producto (≤ 15 mL/hora/punto).
- Monitorear cuidadosamente la presencia de cualquier síntoma en los pacientes durante el periodo de perfusión y por al menos 20 minutos después de la administración. Durante la perfusión y al menos una hora después, particularmente en pacientes que no hayan recibido previamente tratamiento con inmunoglobulina humana, los pacientes a los que se les

cambie el tratamiento por un producto alternativo o cuando haya transcurrido un periodo prolongado desde la última perfusión.

La sospecha de una reacción alérgica o anafiláctica exige la detención inmediata de la inyección. En caso de shock, debe administrarse el tratamiento médico habitual.

Dosificación y Grupo Etario:
Dosificación/forma de administración

Dosificación para adultos y niños:
Puede ser necesario personalizar la dosis para cada paciente, dependiendo de la farmacocinética, de la respuesta clínica y de la concentración mínima de IgG en suero.

Las siguientes pautas de dosificación se proporcionan como guía:
La pauta de dosificación por vía subcutánea debe alcanzar un nivel sostenido de IgG.

Puede ser necesaria una dosis de carga de al menos 0,2 a 0,5 g/kg (1,0 a 2,5 ml/kg) de peso corporal. Puede ser necesario dividir la administración de esta dosis en varios días. Una vez logrado niveles estables de IgG, debe administrarse dosis de mantenimiento a intervalos repetidos para alcanzar una dosis mensual acumulada del orden de 0,4 a 0,8 g/kg (2,0 a 4,0 ml/kg) de peso corporal.

Para pacientes que han cambiado de tratamiento intravenoso la dosis mensual es usualmente dividida a dosis semanales.

Se debe medir y evaluar la concentración mínima conjuntamente con la respuesta clínica del paciente. Dependiendo de la respuesta clínica (p. ej. el índice de infección), se puede considerar ajustar la dosis y/o el intervalo entre las dosis, para elevar los niveles mínimos a los niveles deseados

Dosificación para niños y adolescentes
La dosificación se determina por peso corporal como en el caso de los adultos. Se evaluó Hizentra en 21 niños de 2 a 11 años y 12 adolescentes de 12 a 16 años en dos estudios clínicos.

Vía de administración: Subcutánea.

Interacciones: Vacunas con virus atenuados vivos
La administración de inmunoglobulina puede reducir la eficacia de las vacunas con virus vivos atenuados, como la vacuna antisarampión, antirrubéola,

antiparotiditis y antivariola, durante un periodo mínimo de seis semanas y hasta tres meses. Después de la administración de este medicamento debe transcurrir un intervalo de tres meses antes de la administración de vacunas con virus vivos atenuados. En el caso del sarampión, esta reducción de la eficacia puede persistir hasta un año. Por lo tanto, en los pacientes que reciban la vacuna antisarampión debe comprobarse la concentración de anticuerpos.

Efectos Adversos: En ocasiones pueden producirse reacciones adversas como escalofríos, cefalea, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, hipotensión arterial y lumbalgia moderada.

En casos muy infrecuentes, las inmunoglobulinas humanas pueden causar un descenso súbito de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha mostrado hipersensibilidad a la administración previa.

Reacciones locales en los puntos de perfusión: Hinchazón, dolor, enrojecimiento, induración, calor local, picor, hematomas y erupción.

Se han observado Reacciones Adversas (RA) en un estudio de fase I con pacientes sanos (n = 28) y en dos estudios de fase III con pacientes con inmunodeficiencia primaria (n = 100) con Hizentra. Las reacciones adversas notificadas en los tres ensayos se resumen y clasifican a continuación según el sistema MedDRA de clases de órganos y sistemas, y frecuencias. La frecuencia por perfusión se ha evaluado utilizando los criterios siguientes:

Muy frecuentes	($\geq 1/10$),
Frecuentes	($\geq 1/100$ a $< 1/10$),
Poco frecuentes	($\geq 1/1'000$ a $< 1/100$) y
Muy poco frecuentes	($\geq 1/10'000$ a $< 1/1'000$).

- Infecciones:
Raras: Nasofaringitis
- Sistema inmunológico:
Raras: Hipersensibilidad
- Sistema nervioso:
Frecuentes: Cefalea
Raras: Mareos, migrañas, hiperactividad psicomotora, somnolencia
- Cardíacas:
Raras: Taquicardia

- Venoso:
Raras: Hematoma, eritema
- Sistema respiratorio:
Raras: Tos
- Desórdenes gastrointestinales:
Poco frecuentes: Vómitos
Raras: Malestar abdominal, distensión abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal
Bajo, dolor abdominal alto, diarrea, náuseas;
- Dermis:
Poco frecuentes: Prurito
Raras: Dermatitis de contacto, eritema, erupción, urticaria
- Sistema musculoesquelético:
Raras: Artralgia, dolor lumbar, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en el cuello, dolor en las extremidades;
- Renal y tracto urinario:
Raras: Hematuria
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Muy frecuentes: Todas las formas de reacciones en el lugar de inyección/perfusión
Poco frecuentes: Fatiga, dolor
Raras: Dolor en el pecho, sensación de frío, hipotermia, enfermedad de tipo gripal, malestar, pirexia
- Investigaciones:
Raras: Incremento de la aldolasa, incremento de la creatinina fosfoquinasa en la sangre, incremento de la lactato deshidrogenasa en la sangre, incremento de la presión arterial, incremento de la temperatura corporal, pérdida de peso
- Lesiones traumáticas e intoxicaciones:
Raras: Contusión.

Condición de Venta: Venta bajo prescripción médica.

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



- Evaluación farmacológica de la nueva concentración.
- Inserto versión Junio de 2011.

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

Composición: Cada mL contiene 200 mg de Inmunoglobulina Humana.

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea

Indicaciones: Terapia sustitutiva en adultos y niños con síndromes de inmunodeficiencia primaria como:

- Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas.
- Inmunodeficiencia común variable.
- Inmunodeficiencia combinada grave y síndrome de Wiskott Aldrich.
- Deficiencias de subclases de IgG con infecciones recurrentes.
- Terapia sustitutiva en mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Hiperprolinemia, éste es un trastorno extremadamente infrecuente, en todo el mundo sólo se conocen unas cuantas familias con esta enfermedad. Hizentra no debe administrarse por vía intravascular.

Advertencias y Precauciones Especiales de Uso:

En caso de administración accidental de Hizentra en vaso sanguíneo, los pacientes pueden entrar en estado de shock.

Debe respetarse estrictamente la velocidad de perfusión indicada en la sección “Dosificación / Forma de Administración: Velocidad de Perfusión”. Es necesario supervisar estrictamente a los pacientes durante su primer periodo de perfusión, y se debe observar cuidadosamente la presencia de cualquier acontecimiento adverso durante y 20 minutos después de la perfusión.

Algunas reacciones adversas pueden producirse con mayor frecuencia en los pacientes que reciben inmunoglobulina humana por primera vez o, en casos muy infrecuentes, cuando se cambia el producto de inmunoglobulina humana o se ha interrumpido el tratamiento durante más de ocho semanas.

Las reacciones alérgicas verdaderas son infrecuentes. En particular, pueden producirse en pacientes con anticuerpos anti-IgA, que deben ser tratados con especial precaución. Los pacientes con anticuerpos anti-IgA para los que el tratamiento con medicamentos de IgG sea la única opción, deberán cambiar al tratamiento con Hizentra únicamente bajo una estricta supervisión médica. En casos muy infrecuentes, la inmunoglobulina humana puede causar un descenso súbito de la presión arterial con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que habían tolerado un tratamiento anterior con inmunoglobulina humana.

Con frecuencia, las posibles complicaciones pueden evitarse, comprobando que:

- Los pacientes no sean sensibles a la inmunoglobulina humana, mediante la perfusión inicial lenta del producto (≤ 15 mL/hora/punto).
- Monitorear cuidadosamente la presencia de cualquier síntoma en los pacientes durante el periodo de perfusión y por al menos 20 minutos después de la administración. Durante la perfusión y al menos una hora después, particularmente en pacientes que no hayan recibido previamente tratamiento con inmunoglobulina humana, los pacientes a los que se les cambie el tratamiento por un producto alternativo o cuando haya transcurrido un periodo prolongado desde la última perfusión.

La sospecha de una reacción alérgica o anafiláctica exige la detención inmediata de la inyección. En caso de shock, debe administrarse el tratamiento médico habitual.

Dosificación y Grupo Etario: Dosificación/forma de administración

Dosificación para adultos y niños:

Puede ser necesario personalizar la dosis para cada paciente, dependiendo de la farmacocinética, de la respuesta clínica y de la concentración mínima de IgG en suero.

Las siguientes pautas de dosificación se proporcionan como guía:
La pauta de dosificación por vía subcutánea debe alcanzar un nivel sostenido de IgG.

Puede ser necesaria una dosis de carga de al menos 0,2 a 0,5 g/kg (1,0 a 2,5 ml/kg) de peso corporal. Puede ser necesario dividir la administración de esta dosis en varios días. Una vez logrado niveles estables de IgG, debe administrarse dosis de mantenimiento a intervalos repetidos para

alcanzar una dosis mensual acumulada del orden de 0,4 a 0,8 g/kg (2,0 a 4,0 ml/kg) de peso corporal.

Para pacientes que han cambiado de tratamiento intravenoso la dosis mensual es usualmente dividida a dosis semanales.

Se debe medir y evaluar la concentración mínima conjuntamente con la respuesta clínica del paciente. Dependiendo de la respuesta clínica (p. ej. el índice de infección), se puede considerar ajustar la dosis y/o el intervalo entre las dosis, para elevar los niveles mínimos a los niveles deseados

Dosificación para niños y adolescentes

La dosificación se determina por peso corporal como en el caso de los adultos. Se evaluó Hizentra en 21 niños de 2 a 11 años y 12 adolescentes de 12 a 16 años en dos estudios clínicos.

Vía de administración: Subcutánea.

Interacciones: Vacunas con virus atenuados vivos

La administración de inmunoglobulina puede reducir la eficacia de las vacunas con virus vivos atenuados, como la vacuna antisarampión, antirrupeola, antiparotiditis y antivariola, durante un periodo mínimo de seis semanas y hasta tres meses. Después de la administración de este medicamento debe transcurrir un intervalo de tres meses antes de la administración de vacunas con virus vivos atenuados. En el caso del sarampión, esta reducción de la eficacia puede persistir hasta un año. Por lo tanto, en los pacientes que reciban la vacuna antisarampión debe comprobarse la concentración de anticuerpos.

Efectos Adversos: En ocasiones pueden producirse reacciones adversas como escalofríos, cefalea, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, hipotensión arterial y lumbalgia moderada.

En casos muy infrecuentes, las inmunoglobulinas humanas pueden causar un descenso súbito de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha mostrado hipersensibilidad a la administración previa.

Reacciones locales en los puntos de perfusión: Hinchazón, dolor, enrojecimiento, induración, calor local, picor, hematomas y erupción.

Se han observado Reacciones Adversas (RA) en un estudio de fase I con pacientes sanos (n = 28) y en dos estudios de fase III con pacientes con

inmunodeficiencia primaria (n = 100) con Hizentra. Las reacciones adversas notificadas en los tres ensayos se resumen y clasifican a continuación según el sistema MedDRA de clases de órganos y sistemas, y frecuencias. La frecuencia por perfusión se ha evaluado utilizando los criterios siguientes:

Muy frecuentes	($\geq 1/10$),
Frecuentes	($\geq 1/100$ a $< 1/10$),
Poco frecuentes	($\geq 1/1'000$ a $< 1/100$) y
Muy poco frecuentes	($\geq 1/10'000$ a $< 1/1'000$).

- **Infecciones:**

Raras: Nasofaringitis

- **Sistema inmunológico:**

Raras: Hipersensibilidad

- **Sistema nervioso:**

Frecuentes: Cefalea

Raras: Mareos, migrañas, hiperactividad psicomotora, somnolencia

- **Cardiacas:**

Raras: Taquicardia

- **Venoso:**

Raras: Hematoma, eritema

- **Sistema respiratorio:**

Raras: Tos

- **Desórdenes gastrointestinales:**

Poco frecuentes: Vómitos

Raras: Malestar abdominal, distensión abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal

Bajo, dolor abdominal alto, diarrea, náuseas;

- **Dermis:**

Poco frecuentes: Prurito

Raras: Dermatitis de contacto, eritema, erupción, urticaria

- **Sistema musculoesquelético:**

Raras: Artralgia, dolor lumbar, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en el cuello, dolor en las extremidades;

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



- **Renal y tracto urinario:**

Raras: Hematuria

- **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:**

Muy frecuentes: Todas las formas de reacciones en el lugar de inyección/perfusión

Poco frecuentes: Fatiga, dolor

Raras: Dolor en el pecho, sensación de frío, hipotermia, enfermedad de tipo gripal, malestar, pirexia

- **Investigaciones:**

Raras: Incremento de la aldolasa, incremento de la creatinina fosfoquinasa en la sangre, incremento de la lactato deshidrogenasa en la sangre, incremento de la presión arterial, incremento de la temperatura corporal, pérdida de peso

- **Lesiones traumáticas e intoxicaciones:**

Raras: Contusión.

Condición de Venta: Venta bajo prescripción médica.

Norma Farmacológica: 18.2.0.0.N10

Así mismo la Sala recomienda aceptar el Inserto versión Junio de 2011, para el producto de la referencia

3.1.3.10. TRITANRIX- HB+HIBERIX.

Expediente : 19900492

Radicado : 12076088

Fecha : 2012/09/13

Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

Toxoide dipteria no menos de	30,00000	IU
Toxoide tetánico no menos de	60,00000	IU
Bordetella pertussis, killed no menos de	4,00000	IU
R-DNA hepatitis B virus surface antigen	10,00000	µg
Conjugado de <i>Haemophilus influenzae</i>	10,00000	µg

tipo B polisacárido capsular (PRP) y toxoides tetánico		
---	--	--

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable.

Indicaciones: Indicado en la inmunización activa contra difteria, tétanos, tosferina, hepatitis B en infantes de seis meses en adelante, es de esperarse que la hepatitis D también sea prevenida por la inmunización con la vacuna, ya que la hepatitis D (causada por el agente delta) ocurre solo en presencia de la infección causada por la hepatitis B.

Contraindicaciones: La vacuna no deber administrarse a personas con hipersensibilidad conocida a algunos de sus componentes, ni a quienes hayan mostrado signos de hipersensibilidad después de una administración anterior de vacunas diftéricas, antitetánicas, antitosferina, o antihepatitis B, se debe posponer la administración de la vacuna en personas que sufran enfermedad febril aguda o severa, la presencia de una infección leve no es una contraindicación.

La vacuna está contraindicada en niños que hayan sufrido encefalopatía de etiología desconocida en los siete días siguientes a una vacunación previa con componente antitosferin, en esta circunstancia el ciclo de vacunación debe continuarse con la vacuna antidiftérica, antitetánica y antihepatitis B.

La vacuna debe administrarse con precaución en pacientes con trombocitopenia o con trastornos hemorrágicos, ya que se puede producir hemorragia, en estas personas, después de la administración intramuscular.

Como la vacuna no está destinada para uso en adultos, no se dispone de informe sobre la seguridad de la vacuna, cuando se utiliza en el embarazo o en la lactancia.

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda la aprobación del Test de pureza TT, para el producto de la referencia, lo cual no altera las características del producto final

3.1.3.11. FLUARIX SUSPENSIÓN PARA INYECCIÓN

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



Expediente : 218616
Radicado : 12075086
Fecha : 2012/09/11
Interesado : GlaxoSmithKline Biologicals S.A.

Composición:

Cada jeringa prellenada con 0,5 mL de suspensión para inyección contiene:

Cepa de tipo A/California/7/2009 (H1N1) [cepa derivada utilizada NYMC X-181]; 15 µg de hemaglutinina.

Cepa de tipo A/Perth/16/2009 (H3N2) [cepa derivada utilizada NYMC X-187]; derivada de A/Victoria/210/2009 15 µg de hemaglutinina.

Cepa de tipo B/Brisbane/60/2008 15 µg de hamaglutinina.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Profilaxis de la influenza en adultos y niños mayores de seis meses de edad.

Contraindicaciones: No debe vacunar a niños menores de seis meses de edad. Ni a personas con hipersensibilidad severa al huevo, a las proteínas de pollo, formaldehído, sulfato de gentamicina o desoxicolato de sodio.

Advertencias y Precauciones: Como en el caso de otras vacunas, la administración de Fluarix® debe posponerse en sujetos que padezcan una enfermedad febril grave aguda. Sin embargo, una enfermedad menor con o sin fiebre no debe contraindicar el uso de Fluarix®. Fluarix® sólo previene la enfermedad causada por los virus de la gripe. Esta vacuna no previene las infecciones derivadas de otros agentes que causen síntomas similares a los de la gripe. Como con todas las vacunas inyectables, debe haber siempre inmediatamente disponibles el tratamiento y la supervisión médica apropiados para el caso que se produjera un evento anafiláctico tras la administración de la vacuna. Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta sicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

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



- Modificación de Grupo Etario.
- Inserto versión GDS08/IPI18 (SH) Junio 2012.
- Información para prescribir versión GDS08/IPI18 (SH) Junio 2012.

Nuevo Grupo Etario:

Adultos y niños mayores de 3 años de edad: una dosis de 0,5 ml.

Niños de 6 a 36 meses de edad: una dosis de 0,25 ml o de 0,5 ml.

Los niños menores de 9 años que no han sido previamente vacunados deben recibir una segunda administración de la misma dosis (es decir, 0,25 ml o 0,5 ml*) después de un periodo de por lo menos 4 semanas.

Fluarix® debe administrarse antes del comienzo de la temporada de gripe o cuando lo requiera la situación epidemiológica. La vacunación debe repetirse cada año con la dosis adecuada a la edad del paciente de la vacuna de composición antigénica actualizada.

Fluarix® puede administrarse por vía intramuscular o subcutánea.

Fluarix® debe administrarse por vía subcutánea a sujetos con trombocitopenia o trastornos hemorrágicos, ya que la administración por vía intramuscular puede provocar hemorragias en estos sujetos.

Fluarix® no debe administrarse por vía intravenosa bajo ninguna circunstancia.

Fluarix® debe usarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales disponibles.

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

- La modificación de Grupo Etario.
- El Inserto versión GDS08/IPI18 (SH) Junio 2012.
- La Información para prescribir versión GDS08/IPI18 (SH) Junio 2012.

Nuevo Grupo Etario:

Adultos y niños mayores de 3 años de edad: una dosis de 0,5 ml.

Niños de 6 a 36 meses de edad: una dosis de 0,25 ml o de 0,5 ml.

Los niños menores de 9 años que no han sido previamente vacunados deben recibir una segunda administración de la misma dosis (es decir, 0,25 ml o 0,5 ml*) después de un periodo de por lo menos 4 semanas.

Fluarix® debe administrarse antes del comienzo de la temporada de gripe o cuando lo requiera la situación epidemiológica. La vacunación debe repetirse cada año con la dosis adecuada a la edad del paciente de la vacuna de composición antigénica actualizada.

Fluarix® puede administrarse por vía intramuscular o subcutánea.

Fluarix® debe administrarse por vía subcutánea a sujetos con trombocitopenia o trastornos hemorrágicos, ya que la administración por vía intramuscular puede provocar hemorragias en estos sujetos.

Fluarix® no debe administrarse por vía intravenosa bajo ninguna circunstancia.

Fluarix® debe usarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales disponibles.

3.1.3.12. TETANUS GAMMA KEDRION® 250 UI/1 ML

Expediente : 20044389
Radicado : 12074533
Fecha : 2012/09/07
Interesado : Vitalis S.A. C.I.

Composición: Cada jeringa prellenada contiene 1 mL de Solución Inyectable de proteína humana 100 -180 mg de los cuales inmunoglobulina G (IgG) es no menos de 90% con anticuerpos contra la toxina tetánica 125 - 250 IU.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Profilaxis en personas con heridas recientes que puedan estar contaminadas con esporas tetánicas y que no hayan sido vacunadas durante los 10 últimos años o cuya vacunación haya sido incompleta o se desconozca. Tratamiento de tétanos manifestados clínicamente. La vacuna antitetánica activa siempre se debe administrar conjuntamente con la inmunoglobulina tetánica a menos que existan contraindicaciones o la confirmación de una adecuada vacunación.

Contraindicaciones: El riesgo de la enfermedad del tétano una vez aparece es tal, que la administración del fármaco prima sobre cualquier contraindicación que este pudiera tener. No debe mezclarse con otros medicamentos. Debe administrarse con precaución en mujeres embarazadas y en período de

lactancia. Hipersensibilidad a inmunoglobulinas humanas o a alguno de los componentes.

Advertencias:

Seguridad viral: Cuando los productos son elaborados de sangre o plasma humano, se toman ciertas medidas para prevenir que pasen infecciones a los pacientes. Estas incluyen la selección cuidadosa de donantes de sangre y plasma para asegurar la exclusión del riesgo de que sean portadoras de infecciones, y la prueba de cada donación y pools de plasma en busca de signos de virus/infecciones. Los fabricantes de estos productos también incluyen los pasos en el procesamiento de la sangre o plasma que pueda inactivar o remover los virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran las mediciones preparadas de sangre humana o plasma, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmitir una infección. Esto también se aplica a cualquier virus desconocido o emergente u otros tipos de infecciones. Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC) y para el virus no encapsulado de la hepatitis A (VHA). Las medidas tomadas pueden ser de valor limitado contra los virus no encapsulados tales como el parvovirus B19. Las inmunoglobulinas no se han asociado con hepatitis A o infecciones parvovirus B19, posiblemente porque los anticuerpos contra estas infecciones, los cuales están contenidos en el producto, son protectores. Es sumamente recomendable que cada vez que se administre tetanus gamma a un paciente, se registren el nombre y el número del lote del producto con la finalidad de mantener un enlace entre el paciente y el lote del producto.

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.

1. Replacement of the pyrogen test with the LAL test for glycine, excipient of the medicinal product Tetanus Gamma (Sustitución de la prueba de pirógenos por la prueba del LAL para la glicina, excipiente del producto).
2. Minor change to the approved test procedure related to the verification of appearance of immunoglobulin solution. (Modificación para el procedimiento de prueba para la verificación de la apariencia de la solución de inmunoglobulina).

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 sustitución de la prueba de pirógenos por la prueba del LAL para la glicina, excipiente del producto.**
- **La modificación para el procedimiento de prueba para la verificación de la apariencia de la solución de inmunoglobulina.**

3.1.3.13. VPRIV®

Expediente : 20025866
Radicado : 12076020
Fecha : 2012/09/13
Interesado : Shire Colombia S.A.S

Composición: Cada vial contiene 400 U de Velaglucerasa Alfa.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Vpriv (velaglucerasa alfa inyectable) es una enzima hidrolítica lisosómica específica para glucocerobrosido, indicada para la terapia de reemplazo enzimático a largo plazo (ERT) en pacientes pediátricos y adultos con enfermedad de gaucher tipo 1.

Contraindicaciones:

Reacciones de hipersensibilidad: Se han notificado reacciones de hipersensibilidad en pacientes de estudios clínicos con Vpriv. Como sucede con cualquier producto intravenoso con proteínas, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad y por lo tanto deberá contarse con asistencia médica inmediata y adecuada cuando se administra Vpriv. Si existe una reacción severa, deberán seguirse las pautas médicas actuales aplicables para el tratamiento de emergencia.

El tratamiento con Vpriv deberá administrarse con cuidado en el caso de pacientes que han presentado síntomas de hipersensibilidad al principio activo o a los excipientes del producto medicinal o a otra terapia de reemplazo enzimático.

Reacciones relacionadas con la infusión: En estudios clínicos, las reacciones relacionadas con la infusión fueron las reacciones adversas que se observaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Vpriv. Los síntomas más frecuentes de este tipo de reacciones fueron: Cefalea, mareo, hipotensión, hipertensión, náuseas, fatiga/astenia y pirexia. En general las reacciones relacionadas con la infusión fueron leves y en caso de pacientes sin tratamiento

previo, comenzaron a manifestar sobretodo durante los primeros 6 meses del tratamiento, en tanto la frecuencia disminuyó con el transcurso del tiempo.

El tratamiento de las reacciones relacionadas con la infusión debe estar basado en la severidad de la reacción, esto es, disminución de la velocidad de la infusión, tratamiento con medicamentos como ser son antihistamínicos, antipiréticos, y/o corticosteroides y/o la interrupción reanudación del tratamiento con aumento del tiempo de la infusión.

El tratamiento previo con antihistamínicos y/o corticosteroides pueden reducir reacciones posteriores en aquellos casos en los que fue necesario el tratamiento sintomático. Durante los estudios clínicos, los pacientes no fueron habitualmente premedicados antes de la infusión de Vpriv.

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.

Aprobación del fabricante adicional para el producto terminado:
Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG
Mooswiesen 2
88214 Ravensburg, Alemania.

Aprobación del fabricante adicional para el ingrediente activo:
Shire Human Genetic Therapies Inc.
400 Shire Way,
Lexington, MA 02421,
Estados Unidos de América.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora, teniendo en cuenta que no hay cambio en el proceso de producción, recomienda aceptar para el producto de la referencia:

La aprobación del fabricante adicional para el producto terminado:
Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG
Mooswiesen 2
88214 Ravensburg, Alemania.

La aprobación del fabricante adicional para el ingrediente activo:
Shire Human Genetic Therapies Inc.
400 Shire Way,
Lexington, MA 02421,
Estados Unidos de América.

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



3.1.3.14. CERVARIX VACUNA.

Expediente : 19981555
Radicado : 12076091
Fecha : 2012/09/13
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada 0,5 mL contiene del virus del papiloma humano tipo 16; 20 µg; L1 del virus del papiloma humano tipo 18: 20 µg

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

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

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

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

- 1) Cambio en las especificaciones del vial de S. Minnesota
- 2) Método adicional de identificación de banco de células de trabajo y máster de Salmonella Minnesota R595 a través de VITEK.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar:

- 1) El cambio en las especificaciones del vial de S. Minnesota
- 2) El método adicional de identificación de banco de células de trabajo y máster de Salmonella Minnesota R595 a través de VITEK.

Siendo las 17:00 horas del 20 de noviembre de 2012, se dio por terminada la sesión 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

OLGA LUCÍA MELO TRUJILLO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MARIO FRANCISCO GUERRERO PABÓN
Miembro SEMPB Comisión Revisora

NELLY HERRERA PARRA
Secretaria Ejecutiva
SEMPB Comisión Revisora

Revisó: CARLOS AUGUSTO SÁNCHEZ ESTUPIÑÁN
Director de Medicamentos y Productos Biológicos
Secretario Técnico de la Sala Especializada de Medicamentos
y Productos Biológicos de la Comisión Revisora

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

