

**COMISIÓN REVISORA
SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS**

ACTA No. 05

SESIÓN ORDINARIA

15 DE MARZO DE 2018

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
 - 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
 - 3. TEMAS A TRATAR**
-
- 3.1.8. PROTOCOLOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA**
 - 3.3. ACLARACIONES**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

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

Secretaria de la Sala Especializada de Medicamentos

Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

No Aplica

3. TEMAS A TRATAR

3.1.8.1. REMBRE® 100mg

Radicado : 2017098986 / 17134143 / 17136298/17137866

Fecha : 21/12/2018

Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 100mg de Dasatinib

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento No. 3000-10250-17 emitido mediante Acta No. 02 de 2017 SEM Primera Parte, numeral 3.1.8.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del protocolo de biodisponibilidad y bioequivalencia entre los productos Rembre® 100mg y Sprycel® tabletas de 100mg de Bristol-Myers Squibb Colombia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y previo concepto favorable del Comité de Ética en Investigación y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 02 de 2017, numeral 3.1.8.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aceptar el protocolo del estudio de biodisponibilidad y bioequivalencia con la información de soporte competencia de la Sala.

Código del protocolo: Bio 094 Versión 2 del 8 de noviembre 2017 “Estudio de Bioequivalencia de Dasatinib comprimidos recubiertos 100 mg”

Producto Test: REMBRE® 100 mg tabletas recubiertas (Dasatinib 100mg) del Laboratorio LKM S.A. - Argentina

Producto de referencia: Sprycel® tabletas de 100 mg de Bristol- Myers Squibb Company – EE.UU

Forma farmacéutica: Tableta recubierta
Centro de BD-BE: Universidad de La Sabana (fase clínica/estadística)
Delivery Technologies S.A.S (fase analítica)

3.1.8.2. TIRLEB®

Expediente : 20116587
Radicado : 2017106949 / 17137861 / 20181028942
Fecha : 28/07/2017
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 150mg de Erlotinib

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

Solicitud:

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento No. 3000-11673-17 emitido mediante Acta No. 03 de 2017 Primera Parte SEM, numeral 3.1.8.3 con el fin de continuar con el proceso de aprobación del protocolo de bioequivalencia de Erlotinib tabletas 150 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y previo concepto favorable del Comité de Ética en Investigación y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2017 Primera Parte SEM, numeral 3.1.8.3., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aceptar el protocolo del estudio de biodisponibilidad y bioequivalencia con la información de soporte competencia de la Sala.

Título del protocolo: “Estudio de Bioequivalencia de Erlotinib tabletas 150 mg”

Producto Test: Erlotinib 150 mg tabletas, TIRLEB ®. Fabricado por LMK .

Producto de referencia: Erlotinib 150 mg tabletas, TERCEVA ®. Fabricado por Laboratorios F. Hoffmann-La Roche Ltd. Postzeentrale Bau 74 Postfach Ch 4070 Basilea-Suiza y distribuido por productos Roche S.A.

Forma farmacéutica: Tableta

Centros de BD-BE: Fase Clínica: Universidad de la Sabana

Fase Analítica: Delivery Technologies.

3.3. ACLARACIONES

3.3.1. VISIPAQUE 270mg/mL VISIPAQUE 320mg/mL

Expediente : 19906441/19906442

Radicado : 2010077432

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 49 de 2010 numeral 3.3.13., en el sentido de indicar que las contraindicaciones y Precauciones y Advertencias son las siguientes y no como aparece en el acta de la referencia:

Contraindicaciones:

Tirotoxicosis manifiesta. Antecedentes de una reacción de hipersensibilidad grave contra Visipaque

Precauciones y Advertencias especiales para su uso:

Precauciones especiales para el uso de medios de contraste no iónicos en general:

Un antecedente de alergia, asma o reacciones adversas a medios de contraste iodados indica la necesidad de un cuidado especial. La premedicación con corticosteroides con antagonistas de los receptores de histamina H1 y H2 puede ser considerada en estos casos.

El riesgo de reacciones graves relacionadas con el uso de Visipaque es considerado menor. No obstante, los medios de contraste yodados pueden provocar reacciones anafilactoides u otras manifestaciones de hipersensibilidad. Por lo tanto, deberá planearse un curso anticipadamente de acción disponiendo de los medicamentos y equipos necesarios para el tratamiento inmediato por si se produjera una reacción seria. Siempre es aconsejable utilizar una cánula o un catéter interno para disponer de un acceso intravenoso rápido durante todo el proceso radiográfico.

Los medios de contraste no-iónicos no tienen menos efectos sobre el sistema de coagulación, "in vitro", en comparación con los medios de contraste iónicos. Al realizar procedimientos de cateterización vascular se deberá prestar meticulosa atención a la técnica angiográfica y lavar con frecuencia el catéter (Por ejemplo, con solución fisiológica heparinizada) para reducir al mínimo el riesgo de trombosis embolia relacionada con el procedimiento.

Se deberá asegurar la hidratación adecuada antes de la administración del medio de contraste y después de ella. Esto se aplica en especial a los pacientes con mieloma múltiple, diabetes mellitus, disfunción renal, así como también para bebés, niños pequeños y pacientes ancianos. Los bebés (edad < 1 año) y especialmente los neonatos son susceptibles de trastornos electrolíticos y alteraciones hemodinámicas.

Se deberá proceder con precaución en pacientes con enfermedades cardíacas serias, e hipertensión pulmonar, ya que pueden desarrollar cambios hemodinámicos o arritmias.

Los pacientes con patología cerebral aguda, tumores o historial de epilepsia están predispuestos a experimentar convulsiones y deben recibir un especial cuidado. Asimismo los alcohólicos y los adictos a las drogas tienen también un mayor riesgo de convulsiones y reacciones neurológicas.

Para prevenir la insuficiencia renal aguda después de la administración de medios de contraste se deberá tener especial cuidado en pacientes con disfunción renal preexistente y diabetes mellitus preexistentes, ya que son de alto riesgo al igual que los padecen paraproteinemias (mielomatosis y macroglobulinemia de Waldenström)

Las medidas preventivas incluyen:

- Identificación de los pacientes de alto riesgo.
- Asegurar una hidratación adecuada. Si es necesario, manteniendo una infusión I.V. desde antes del procedimiento hasta que el medio de contraste haya sido aclarado por los riñones.
- Evitar sobrecarga en los riñones debido a fármacos nefrotóxicos, agentes colecistográficos orales, compresión arterial, angioplastia arterial renal, o cirugía mayor, hasta que el medio de contraste haya sido aclarado.
- Reducción de la dosis al mínimo.

Posponer una exploración repetida con medio de contraste hasta que la función renal vuelva a niveles previos a la exploración

Para prevenir acidosis láctica, deberá medirse el nivel de creatinina sérica en pacientes diabéticos tratados con metformina antes de la administración intravascular de un medio de contraste yodado. Creatinina sérica / función renal normal: Deberá suspenderse la administración de metformina en el momento de la administración de medio de contraste y no se reanudará hasta 48 horas después, o hasta que la función renal / creatinina sérica sea normal. Creatinina sérica / función renal alterada: 8 de 18 La administración de metformina deberá ser suspendida y la exploración con medio de contraste se pospondrá 48 horas. Únicamente se restaurará la administración de metformina si la función renal / creatinina sérica está inalterada. En casos de emergencia donde la función renal esté alterada o se desconozca, el médico deberá evaluar el riesgo/beneficio de la exploración con medio de contraste, y se tendrán en cuenta estas precauciones: se suspenderá la medicación con metformina, el paciente se mantendrá hidratado, su función renal monitorizada y en observación de posibles síntomas de acidosis láctica.

Se requiere un cuidado especial en pacientes con alteraciones severas de la función renal y hepática, porque la eliminación del medio de contraste puede estar significativamente retrasada. Los que se encuentran en hemodiálisis pueden recibir medios de contraste para procedimientos radiológicos siempre que se realice la diálisis inmediatamente después.

La administración de medios de contraste yodados puede agravar los síntomas de miastenia gravis. En pacientes con feocromocitoma sometidos a procedimientos invasivos, deberán suministrar alfa bloqueantes como profilaxis para evitar una crisis hipertensiva. Se deberá actuar con especial cuidado en pacientes con hipertiroidismo. Los pacientes con bocio multinodular pueden correr el riesgo de desarrollar hipertiroidismo tras de la inyección de medios de contraste yodados. También se deberá conocer la posibilidad de inducir hipotiroidismo transitorio en niños prematuros que reciban medios de contraste.

La Extravasación de VISIPAQUE no ha sido informada, pero es probable que debido a su isotonicidad, produzca menos dolor local y edema extravascular que los medios de contraste hiperosmolares. En caso de extravasación, se recomienda elevar y enfriar el sitio afectado como medida de rutina. En caso de síndrome compartimental podría requerirse la descompresión quirúrgica.

Después de la administración del medio de contraste, el paciente deberá ser observado durante mínimo 30 minutos, porque la mayoría de los efectos secundarios serios se producen este lapso. No obstante, la experiencia demuestra que pueden desarrollarse reacciones de hipersensibilidad hasta varias horas o días después de la inyección.

Uso intratecal

Después de la mielografía, el paciente deberá descansar con la cabeza y el tórax elevado 20° durante una hora. Con posterioridad podrá caminar con cuidado pero deberá evitar agacharse la cabeza y el tórax se mantendrán elevados durante las primeras 6 horas si permanece en cama. En quienes se sospeche un bajo umbral convulsivo se deberá mantener la observación durante ese periodo. Los pacientes ambulatorios no deberán quedarse solos durante las primeras 24 horas.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El empleo de los medios de contraste yodados puede causar una alteración transitoria de la función renal y esto podría precipitar una acidosis láctica en diabéticos que están recibiendo biguanidas (Metformina). Como medida de precaución las biguanidas deberán suspenderse 48 horas antes del examen con el medio de contraste y reiniciarse cuando se ha estabilizado la función renal

En pacientes tratados con interleuquina-2 menos de dos semanas antes de la inyección de un medio de contraste yodado se observó un mayor riesgo de reacciones tardías (Síntomas semejantes a la influenza o reacciones cutáneas)

Todos los medios de contraste yodados pueden interferir con los estudios de función tiroidea ya que la capacidad de fijación de yodo de la glándula tiroidea puede estar reducida durante varias semanas.

Las concentraciones elevadas del medio de contraste en suero y orina pueden interferir con los estudios de laboratorio para la bilirrubina proteínas y sustancias orgánicas (Por ej: Hierro, Cobre, Calcio y fosfato). Por lo tanto estas sustancias no deben ser estudiadas el día del examen

Existen evidencias de que el uso de beta bloqueantes es un factor de riesgo para las reacciones anafilactoides a los medios de contraste radiológicos (se ha observado hipotensión grave a los medios de contraste radiológicos en pacientes en tratamiento con beta bloqueantes).

No se ha establecido la seguridad del empleo de VISIPAQUE durante la gestación humana. Una evaluación de estudios con animales de experimentación no indicó efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la reproducción, el desarrollo embrionario o fetal, la evolución de la gestación y el desarrollo perinatal o postnatal.

Debido a que, en lo posible, deberá evitarse exposición a la radiación durante el embarazo; los beneficios de cualquier examen radiológico, con o sin contraste, deberán ser considerados cuidadosamente frente a los posibles riesgos. El producto no deberá ser utilizado durante la gestación a menos que los beneficios excedan los riesgos y sea considerado esencial por el médico.

Se desconoce el grado de excreción en la leche humana aunque sería bajo. Se deberá suspender el amamantamiento antes de la administración de VISIPAQUE y se recomienda no reiniciarlo hasta 24 horas después coma mínimo.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
No se aconseja conducir automóviles u operar máquinas durante las primeras 24 horas consecutivas al examen intratecal.

Efectos Indeseables:

A continuación se presentan los posibles efectos secundarios en relación con procedimientos radiográficos que incluyen el empleo de VISIPAQUE

Uso Intravascular:

Los efectos indeseables asociados con el uso de medios de contraste yodados suelen ser leves o moderados y de carácter transitorio, a la vez que son menos frecuentes con los medios de contraste no-iónicos que con los iónicos. Solo en muy raras ocasiones se observaron reacciones graves o fatales.

El evento adverso más frecuente es una sensación leve, generalizada de calor o frío. La sensación de calor en la angiografía periférica es común (Incidencia <1 100 pero >1 1000)

Ocasionalmente se producen reacciones de hipersensibilidad y por lo general se presentan como síntomas respiratorios o cutáneos leves como **disnea, erupción, eritema, urticaria, prurito y angioedema. Pueden manifestarse después de la inyección o hasta algunos días después. Pueden**

producirse hipotensión o fiebre. Se informaron reacciones cutáneas tóxicas severas.

Las manifestaciones graves como edema laríngeo broncoespasmo, edema pulmonar y shock anafiláctico son muy raras.

Pueden producirse reacciones anafilactoides independientemente de la dosis y el modo de administración y los síntomas de hipersensibilidad leve pueden representar la primera manifestación de una reacción grave. La administración del medio de contraste se deberá suspender de inmediato y si fuera necesario indicar el tratamiento específico a través del acceso vascular. Los pacientes que utilizan betabloqueadores podrían presentar síntomas atípicos de anafilaxia, interpretándolas erróneamente como una reacción vagal.

En muy raras ocasiones se observan reacciones vagas que causan hipotensión y bradicardia

El yodismo o paperas por yodo es una complicación muy rara de los medios de contraste yodados que causo tumefacción y sensibilidad de las glándulas salivares hasta unos 10 días después del examen.

Una elevación transitoria y leve de la S-Creatinuria es frecuente después del empleo de medios de contraste yodados, pero habitualmente sin importancia clínica la insuficiencia renal es muy rara. No obstante, se informaron casos fatales en grupos de pacientes de alto riesgo.

Después de la inyección en arterias coronarias, cerebrales o renales puede producirse espasmo arterial y causar isquemia transitoria.

Las reacciones neurológicas son muy infrecuentes. Pueden incluir cefaleas, mareos, convulsiones o alteraciones motoras o sensaciones transitorias. En muy raras ocasiones el medio de contraste puede atravesar la barrera hematoencefálica, produciendo su captación en la corteza cerebral y es visible en las imágenes del TC hasta el día después del examen, en ocasiones asociado con confusión transitoria o ceguera cortical.

Las complicaciones cardíacas son muy infrecuentes incluyendo arritmias, depresión o signos de isquemia. Puede producirse hipertensión. La tromboflebitis o la trombosis postflebotómicas son muy raras. Se informaron unos pocos casos de artralgias.

Uso Intratecal:

Los efectos indeseables consecutivos el uso intratecal pueden ser tardíos y presentarse algunas horas o incluso días después del procedimiento. La frecuencia es similar a la observada en la punción lumbar sola.

Es común la presencia de cefalea, náuseas, vómito o mareos y son atribuibles principalmente a la pérdida de presión en el espacio subaracnoideo secundario a la salida de líquido por el sitio de punción. Algunos de estos pacientes pueden experimentar cefalea intensa de varios días de duración se deberá evitar extraer una cantidad excesiva de LCR para reducir al mínimo la presión.

Puede producirse dolor local y radicular leves en el sitio de la inyección. Con otros medios de contraste yodados no iónicos se observó irritación meníngea con fotofobia y meningitis química franca. También se deberá considerar la posibilidad de una meningitis infecciosa.

En forma similar en muy raras ocasiones se observaron manifestaciones de disfunción cerebral transitoria con otros medios de contraste yodados no iónicos. Estas incluyen convulsiones, confusión transitoria o disfunción motora o sensorial, también transitoria. En algunos de estos pacientes se observaron cambios en el ECG.

Uso en las Cavidades del Cuerpo:

Las reacciones de hipersensibilidad sistémica son raras. Histerosalpingograma (HSG). Un dolor tardío, usualmente transitorio y leve en el bajo abdomen es común. Se han reportado otros eventos tardíos tales como sangrado /descarga vaginal, náuseas, vómito, dolor de cabeza y fiebre. Se sabe que estos eventos ocurren después de la HSG.

Artrografía: Ocasionalmente se reportan sensación de presión en el lugar de la punción y dolor posterior al procedimiento.

Estudios del tracto Gastrointestinal: Ocasionalmente ocurren reacciones gastrointestinales como diarrea, náusea, vómito y dolor abdominal y reacciones de hipersensibilidad sistémica (<1 10, >1 100).

Sobredosis:

La sobredosificación no es probable en pacientes con una función renal normal. La duración del procedimiento es importante para la tolerancia renal a altas dosis del medio de contraste ($t_{1/2}$ ~2 horas). En el caso de sobredosis accidental, la pérdida de agua y de electrolitos puede ser compensada por infusión. La función renal deberá monitorizarse por lo menos durante los tres días siguientes. Si es necesario, puede

utilizarse hemodiálisis para eliminar el iodixanol del organismo del paciente. No existe un antídoto específico, el tratamiento de la sobredosis es sintomático.

3.3.2. HOGODENT SOLUCIÓN

Radicación : 2003066926

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 05 de 2004 numeral 2.4.4., en el sentido de incluir en la norma farmacológica 13.1.3.0.N30.

Principio activo	Forma Farmacéutica	Concentración
Ácido salicílico + Ácido benzoico	Solución tópica	(3g + 6g)/100mL

3.3.3. DEXILANT® 30 mg

Expediente : 20050924
Radicado : 2016165040 / 2017153476

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora indica que el concepto emitido en el Acta No. 04 de 2017, numeral 3.1.14.4., también corresponde al producto DEXILANT® 30mg con radicado 2016165040 expediente 20050924.

3.3.4. DIPIRONA, ISOMETEPTENO CLORHIDRATO, CAFEINA

Expediente : 56122
Radicado : 2005039112

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 35 de 2005 numeral 2.1.5.5., en el sentido de indicar que la norma farmacológica es la 19.11.0.0.N20 y no como aparece en el acta de la referencia.

Principio activo	Forma farmacéutica	Concentración

DIPIRONA + ISOMETEPTENO CLORHIDRATO + CAFEÍNA ANHIDRA	SOLUCIÓN ORAL	(300mg + 50mg + 30mg) /mL
---	---------------	---------------------------

3.3.5. AMOXICILINA/CLAVULANATO

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 04 de 2016 numeral 3.16.2., en el sentido de aclarar que la concentración 600 mg + 42, 9 mg / 5 ml en la forma farmacéutica suspensión oral corresponde a 600 mg amoxicilina y 42, 9 mg ácido Clavulanico y no como aparece en el acta de la referencia.

3.3.6. TADALAFILO

Expediente : 20095152
 Radicado : 2015085658 / 2017046438

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 04 de 2018, numeral 3.1.5.7., en el sentido de indicar que la Norma Farmacológica en la que se encuentra incluido el producto de la referencia es 7.9.0.0.N40

3.3.7. ANILOK

Expediente : 19977329
 Radicado : 08077786

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 07 de 2009 numeral 2.8.1., en el sentido de indicar que el producto de la referencia se encuentra incluido en la Norma Farmacológica 5.3.0.0.N20.

3.3.8. PREMARIN 0.625 mg GRAGEAS

Expediente : 2005809
 Radicado : 2015119760

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 04 de 2006 numeral 3.12.15., en el sentido de incluir en las precauciones lo siguiente:



Nueva Precaución

Lactancia: Idealmente no se debe usar Premarin® durante la lactancia. La administración de estrógenos a madres lactantes ha demostrado disminuir la cantidad y la calidad de la leche materna. Cantidades detectables de estrógenos se han identificado en la leche materna de mujeres que recibieron el medicamento. Se debe tener precaución cuando se administra terapia estrogénica a madres lactantes.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEM

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEM

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