

COMISIÓN REVISORA
SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS
ACTA No. 15 DE 2018
SESIÓN ORDINARIA
18 DE JUNIO DE 2018

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS
 - 3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia
 - 3.1.8 Protocolo de biodisponibilidad y bioequivalencia
 - 3.4 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 ANTERIOR

3. TEMAS A TRATAR

3.1.7. ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

3.1.7.1. GESAMAF

Expediente : 20038364
Radicado : 2017050872
Fecha : 12/04/2018
Interesado : Pisa Farmacéutica de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 2.5mg de Letrozol

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

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

- **Allegar la fórmula cuali-cuantitativa del producto test utilizado en el estudio y del producto que se comercializará en Colombia, también allegar el proceso de fabricación del producto test utilizado en el estudio.**
- **Realizar una explicación sobre la determinación del tamaño muestral, indicando la bibliografía sobre el Coeficiente de variación utilizado para la determinación de dicho tamaño.**

- **Aclare la inconsistencia en el número de voluntarios que participaron en el estudio, porque se indica en parte de la información que son 13 y en otra parte se indica que son 16 participantes.**
- **Justificar las razones por las cuales no se incluyeron en el análisis estadístico los voluntarios 10 y 11, teniendo en cuenta que la exclusión de datos por razones estadísticas o farmacocinéticas por sí sola no es aceptable (numeral 7.2.3 del anexo técnico 1 de la resolución 1124 de 2016)**
- **Aclarar por qué en las áreas de los picos obtenidos en la validación son notablemente diferentes a las áreas de los picos obtenidos en el método bioanalítico, siendo la misma concentración analizada y siendo el mismo método (folios 497 y 760), lo cual evidenciaría que el método no es reproducible**
- **Allegar la evidencia analítica de la estabilidad de las muestras (cromatogramas).**
- **Indicar el criterio utilizado para emplear como estándar interno Fluoxetina.**
- **Aclarar en los cromatogramas a qué sujeto corresponde, por cuanto no se precisa y no permite tener trazabilidad.**
- **Aclarar para el producto test el tamaño del lote en el formulario indica 1450 tabletas que no corresponde al certificado de análisis que es de 6500. Tenga en cuenta el numeral 7.3.1 de la resolución 1124 de 2016 “Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda**

3.1.7.2. LETROZOL 2.5 MG

Expediente : 20126083
Radicado : 2017052582
Fecha : 18/04/2018
Interesado : Avalon Pharmaceutical S.A

Composición: Cada tableta contiene 2.5mg de Letrozol

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios in vivo para el producto de la referencia.

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

- **Indicar el tamaño del lote sobre el cual se realizó el estudio, lo anterior para evaluar lo establecido en el Numeral 7.3.1, anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.**
- **De acuerdo a lo indicado por el interesado en el formato de presentación, el producto test se comercializa en España, Canadá y Reino Unido, se deben allegar soportes de estas autorizaciones.**
- **Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto en estudio como para el de la referencia, con el fin de evaluar lo establecido en el numeral 7.3.2 del anexo 1 de la resolución 1124 de 2016.**
- **Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio tanto para la fase analítica como la fase clínica se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016**

3.1.7.3. TEMOZOLMIDA 250 MG CAPSULAS

Expediente : 20129666
Radicado : 2017091958
Fecha : 30/06/2018
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 250mg de Temozolomida

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios in vitro de biodisponibilidad y bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Temozolamida 250 mg, cápsulas de gelatina dura fabricado por Haupt Pharma Amareg GmbH Alemania, frente al producto de la referencia Temodal® de Merck Sharp & Dohme.

3.1.7.4. LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE DISPERSIBLE TABLETS 30MG /50MG/60MG

Expediente : 20139303
Radicado : 2017191962
Fecha : 29/12/2017
Interesado : Strenuus Marketing S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 30mg de Lamivudina + 50mg de Nevirapina + 60 mg de Zidovudina

Forma farmacéutica: Tableta

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Lamivudina más Nevirapina más Zidovudina 30/50/60mg comprimidos fabricados por Mylan Laboratories Limited frente a los productos de la referencia Epivir® de GlaxoSmithKline, EE. UU., Viramuna® de Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., EE. UU. y Retrovir® de GlaxoSmithKline, EE. UU.

3.1.7.5. PRAMIPEXOL 0.375 MG

Expediente : 20138052
Radicado : 2017180878
Fecha : 12/12/2017
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 0.375mg de Pramipexol

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y/o Bioequivalencia para la obtención del Registro Sanitario.

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

- **Aclarar por qué presenta el estudio de Bioequivalencia con la concentración de 0,375mg y no con la de 0,750mg dando cumplimiento a la resolución 1124 de 2016 numeral 7.4.1 donde se establece que sea con la dosis más alta comercializada**
- **Aclarar en la validación los criterios establecidos por cuanto al compararlos con los establecidos en la guía de la EMA no se ajusta por ejemplo para la prueba de precisión la prueba utiliza más de 5 réplicas de cada concentración, el criterio del 67% (4 de 6) puede utilizarse para excluir réplicas que presenten una desviación mayor que $\pm 15\%$ del valor nominal (20% del LIQ) y, tanto la media como el coeficiente de variación (CV%) deben calcularse con los valores restantes.**

- **Allegar la validación completa de la metodología analítica, en la que se evidencien los datos primarios, el protocolo y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%, estos deben permitir obtener trazabilidad por lo cual deben tener identificación de la muestra, volumen, fecha de inyección, área, etc), tanto para el método como para el sistema.**
- **Aclarar por que realizan los perfiles de disolución en un volumen de 500mL y no como está establecido en la resolución 1124 de 2016.**
- **Allegar la validación de los perfiles de disolución a los tres pH 1,2; 4,5 y 6,8**
- **Allegar una declaración firmada que confirme que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que se presenta para su registro conforme lo establece**
- **Allegar los certificados de análisis de los lotes (123/12B y 201972) de los productos referencia y test utilizados en el estudio de Bioequivalencia.**
- **Allegar los perfiles de disolución a los tres pH 1,2; 4,5 y 6,4 con los lotes de los productos de referencia y test que fueron utilizados en el estudio in vivo, con la validación. Tenga en cuenta que los perfiles de disolución presentados no pueden ser utilizados para correlación in vivo e in vitro por cuanto estos deben ser realizados con los mismos lotes que se realizó el estudio in vivo. Además el estudio presentado corresponde a la concentración 0,375mg del producto Prampexol y no a la concentración 0,750mg que corresponde al expediente 20138054 de este trámite.**
- **Allegar el procedimiento analítico y resultados de los perfiles de disolución a los tres pH 1,2; 4,5 y 6,4 con la evidencia analítica cromatogramas (20% del total obtenido estos deben ser representativos de todas las pruebas realizadas y que permitan trazabilidad) con los lotes de los productos de referencia y test que fueron utilizados en el estudio in vivo.**

- **Allegar la validación completa para los perfiles de disolución.**
- **Tenga en cuenta que los documentos deben ser allegados en idioma español o inglés.**

3.1.7.6. PRAMIPEXOL 0.750 MG

Expediente : 20138054
Radicado : 2017180884
Fecha : 12/12/2017
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 0.75mg de Pramipexol

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y/o Bioequivalencia para la obtención del Registro Sanitario.

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

- **Aclarar por qué si la solicitud es para la concentración de 0,750mg presentan información en el formulario de 0.375mg en la potencia.**
- **Aclarar por qué presenta el estudio de Bioequivalencia con la concentración de 0,375mg y no con la de 0,750mg dando cumplimiento a la resolución 1124 de 2016 numeral 7.4.1 donde se establece que el estudio sea realizado con la dosis más alta comercializada.**
- **Aclarar en la validación los criterios establecidos por cuanto al compararlos con los establecidos en la guía de la EMA no se ajusta por ejemplo para la prueba de precisión la prueba utiliza más de 5 réplicas de cada concentración, el criterio del 67% (4 de 6) puede utilizarse para excluir réplicas que presenten una desviación mayor que $\pm 15\%$ del valor nominal**

(20% del LIQ) y, tanto la media como el coeficiente de variación (CV%) deben calcularse con los valores restantes.

- **Aclarar los criterios establecidos para determinar la presentación de perfiles de disolución entre las dos concentraciones 0,375mg y 0,750mg teniendo en cuenta lo establecido en la resolución 1124 de 2016.**
- **Allegar la validación completa de la metodología analítica, en la que se evidencien los datos primarios, el protocolo y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%, estos deben permitir obtener trazabilidad por lo cual deben tener identificación de la muestra, volumen, fecha de inyección, área, etc), tanto para el método como para el sistema.**
- **Aclarar por que realizan los perfiles de disolución en un volumen de 500mL y no como está establecido en la resolución 1124 de 2016.**
- **Allegar la validación de los perfiles de disolución a los tres pH 1,2; 4,5 y 6,8**
- **Allegar una declaración firmada que confirme que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que se presenta para su registro conforme lo establece**
- **Allegar los certificados de análisis de los lotes (123/12B y 201972) de los productos referencia y test utilizados en el estudio de Bioequivalencia.**
- **Allegar el procedimiento analítico y resultados de los perfiles de disolución a los tres pH 1,2; 4,5 y 6,4 con la evidencia analítica cromatogramas (20% del total obtenido estos deben ser representativos de todas las pruebas realizadas y que permitan trazabilidad) con los lotes de los productos de referencia y test que fueron utilizados en el estudio in vivo.**
- **Allegar la validación completa para los perfiles de disolución. Tenga en cuenta que los perfiles de disolución presentados no pueden ser utilizados para correlación in vivo e in vitro por cuanto estos deben ser realizados con los mismos lotes que se realizó el estudio in vivo. Además el estudio presentado corresponde a la concentración 0,375mg del producto Prampexol y no a la concentración 0,750mg que corresponde a expediente 20138054 de este trámite.**

- **Tenga en cuenta que los documentos deben ser allegados en idioma español o inglés.**

3.1.7.7. **GLUCOPHAGE® 500MG**

Expediente: 59501

Radicado: 2016140854 / 2017185467

Fecha: 19/12/2017

Interesado: Merck S.A.

Composición: metformina clorhidrato 500,00000 mg tableta cubierta con película (tableta lacada)

Forma farmacéutica: tableta cubierta con película

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

Contraindicaciones y advertencias: nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la metformina clorhidrato / embonato o a alguno de los excipientes. Cualquier tipo de acidosis metabólica (tales como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)

Pre-coma diabético.

Enfermedad (especialmente enfermedad aguda, o empeoramiento de la enfermedad crónica) que puede causar hipoxia tisular, tales como insuficiencia cardíaca congestiva inestable, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente o shock.

Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor 30ml/min o egrf menor 30 ml/min/1.73m²).

Trastornos agudos que potencialmente puedan alterar la función renal, tales como deshidratación, infección grave o shock.

- Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.

La administración intravascular de materiales de contraste yodados en exámenes de radiodiagnóstico puede conducir a una insuficiencia renal. Esto puede inducir a la acumulación de metformina y puede exponer a la acidosis láctica.

Por lo tanto, la metformina debe discontinuarse 48 horas antes de la prueba en pacientes con aclaramiento de creatinina menor a 45 ml/min o egfr menor a 45 ml/min/1.73m² en la administración intravenosa o en pacientes con aclaramiento de creatinina menor a 60 ml/min o egfr menor a 60 ml/min/1.73m² e para la administración intra-arterial. La metformina no puede reanudarse hasta 48 horas después, y sólo luego de que la función renal haya sido re-evaluada y no se haya deteriorado.

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

Advertencias y precauciones: Acidosis láctica

La acidosis láctica es una muy rara pero grave (tiene alta mortalidad en ausencia de tratamiento inmediato) complicación metabólica. Factores de riesgo incluyen a la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado, la ingesta excesiva de alcohol, infección grave, insuficiencia hepática y cualquier condición asociada con hipoxia (tales como insuficiencia cardíaca descompensada, infarto agudo de miocardio) o el uso concomitante con medicamentos pueden causar acidosis láctica (tales como nrtis),

Acidosis láctica puede ocurrir debido a acumulación de metformina. Casos reportados de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina han ocurrido primariamente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal aguda o empeoramiento agudo de la función renal.

Se debe tener especial cuidado a las situaciones donde la función renal se pueda dañar de forma aguda, por ejemplo en caso de deshidratación (diarrea severa o prolongada o vómitos) o cuando se comienza el uso de drogas que puedan dañar agudamente la función renal (tales como antihipertensivos, diuréticos o nsaid).

En las condiciones agudas listadas, metformina debe ser inmediata y temporalmente discontinuada.

Los siguientes síntomas no específicos pueden ser señales de acidosis láctica: por ejemplo calambres musculares, desórdenes digestivos, dolor abdominal y astenia grave.

Diagnóstico: La acidosis está caracterizada por disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia seguida de coma. El diagnóstico de laboratorio consiste en un ph sanguíneo disminuido (menor a 7.35), niveles de lactato plasmático mayores a de 5 mmol/l, y un aumento en el hiato aniónico y en la relación lactato/piruvato. En caso de acidosis láctica el paciente debe ser hospitalizado inmediatamente. Los médicos deben alertar a los pacientes en los riesgos y los síntomas de la acidosis láctica.

Los pacientes deben ser instruidos a buscar atención médica y dejar de tomar metformina.

Metformina debe ser inmediatamente discontinuada, al menos temporalmente hasta que la situación sea aclarada.

La reintroducción de metformina debe ser discutida tomando en cuenta la relación riesgo/beneficio de manera individual así como también la función renal.

Función renal: como la metformina se excreta por el riñón, se recomienda que el aclaramiento de creatinina (esto puede ser estimado mediante la creatinina usando la fórmula de cockcroft-gault) o egfr se debe determinar antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces:

- Por lo menos anualmente en pacientes con función renal normal,
- Al menos cada 3 a 6 meses en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 45 y 59 ml/min o egfr entre 45 y 59 ml/min/1.73m² y en sujetos de edad avanzada.
- Al menos cada 3 meses en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 44 ml/min o egfr entre 30 y 44 ml/min/1.73m².

En el caso de que el aclaramiento de creatinina esté por debajo de 30 ml/min o egfr esté por debajo de 30 ml/min/1.73 m², respectivamente, metformina está contraindicada.

La función renal disminuida es frecuente y asintomática en ancianos. se requiere precaución especial en situaciones en las que la función renal pueda estar agudamente alterada, por ejemplo debido a, deshidratación (diarrea grave o prolongada o vómitos), o al inicio de un tratamiento con drogas que pueden dañar

agudamente la función renal (tales como antihipertensivo, diuréticos o nsaid). En las condiciones agudas mencionadas, metformina debe ser discontinuada inmediata y temporalmente.

En estos casos, también se recomienda comprobar la función renal antes de iniciar el tratamiento con metformina.

Función cardíaca: Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un mayor riesgo de hipoxia e insuficiencia renal. En los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, metformina se puede usar con un control regular de la función cardíaca y renal.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda e inestable, la metformina está contraindicada.

Pacientes pediátricos: El diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2 debe estar confirmado antes de iniciar el tratamiento con metformina.

No se ha detectado efecto de la metformina sobre el crecimiento y la pubertad durante estudios clínicos controlados de un año de duración, pero no hay datos disponibles a largo plazo sobre estos puntos específicos. Por lo tanto, se recomienda un seguimiento cuidadoso del efecto de la metformina en estos parámetros en los niños tratados con metformina, especialmente en los niños pre-púberes.

Solo se incluyó a 15 sujetos de edades comprendidas entre 10 y 12 años en los estudios clínicos controlados realizados en niños y adolescentes. aunque la eficacia y seguridad de la metformina en niños menores de 12 no difiere de la eficacia y seguridad en niños mayores, se recomienda especial precaución cuando se prescriba a los niños de edades comprendidas entre 10 y 12 años.

Otras precauciones:

- Se recomienda que todos los pacientes que siguen su dieta con una distribución regular de la ingesta de carbohidratos durante el día, y que los pacientes con sobrepeso continúen con su dieta restringida en calorías.
- Se recomienda que las pruebas de laboratorio habituales para el control de la diabetes, se realicen regularmente.
- La metformina sola nunca causa hipoglicemia, aunque se recomienda precaución cuando se usa en combinación con insulina, sulfonilureas o meglitinidas.

Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas: La monoterapia con metformina no causa hipoglicemia y por lo tanto no tiene efecto sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, se recomienda que los pacientes sean alertados sobre el riesgo de hipoglicemia cuando metformina se utiliza en combinación con otros agentes antidiabéticos tales como sulfonilureas, insulina o meglitinidas.

Solicitud: Por medio de la presente se solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la respuesta a los requerimientos realizados según Acta 06 de Febrero de 2017 (numeral 3.2.12), los cuales se allegan en respuesta a Auto No. 2017011772 de 09 de Octubre de 2017 (items 1 y 2), mediante radicado número 2017185467 de 19/12/2017

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2017 SEMPB, numeral 3.2.6., y Acta No. 06 de 2017 SEMPB, numeral 3.2.12., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los perfiles de disolución comparativos como soporte de la modificación al registro sanitario. Se recomienda al grupo de Registros Sanitarios continuar con la evaluación de la modificación solicitada en los aspectos correspondientes.

3.1.7.8. GLUCOPHAGE 850 MG

Expediente: 59502
Radicado: 2016141715
Fecha: 19/12/2017
Interesado: Merck S.A.

Composición: Metformina clorhidrato 850 mg tableta lacada

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

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

Contraindicaciones y advertencias: Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.

Contraindicaciones:.-Hipersensibilidad a la metformina clorhidrato / embonato o a alguno de los excipientes.

.-Cualquier tipo de acidosis metabólica (tales como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)

.- Pre-coma diabético.

.-Enfermedad (especialmente enfermedad aguda, o empeoramiento de la enfermedad crónica) que puede causar hipoxia tisular, tales como insuficiencia cardíaca congestiva inestable, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente o shock.

.-Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor 30ml/min o EGFR menor30 ml/min/1.73m²).

.-Trastornos agudos que potencialmente puedan alterar la función renal, tales como deshidratación, infección grave o shock.

.-Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.

La administración intravascular de materiales de contraste yodados en exámenes de radiodiagnóstico puede conducir a una insuficiencia renal. Esto puede inducir a la acumulación de metformina y puede exponer a la acidosis láctica.

Por lo tanto, la metformina debe discontinuarse 48 horas antes de la prueba en pacientes con aclaramiento de creatinina menor a 45 ml/min o EGFR menor a 45 ml/min/1.73m² en la administración intravenosa o en pacientes con aclaramiento de creatinina menor a 60 ml/min o EGFR menor a 60 ml/min/1.73m² e para la administración Intra-arterial. La metformina no puede reanudarse hasta 48 horas después, y sólo luego de que la función renal haya sido re-evaluada y no se haya deteriorado.

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

Advertencias y precauciones: Acidosis láctica

La acidosis láctica es una muy rara pero grave(tiene alta mortalidad en ausencia de tratamiento inmediato)complicación metabólica factores de riesgo incluyen a la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado, , la ingesta excesiva de alcohol, infección grave, insuficiencia hepática y cualquier condición asociada con

hipoxia (tales como insuficiencia cardiaca descompensada , infarto agudo de miocardio) o el uso concomitante con medicamentos pueden causar acidosis láctica (tales como NRTIS),

Acidosis láctica puede ocurrir debido a acumulación de metformina. Casos reportados de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina han ocurrido primariamente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal aguda o empeoramiento agudo de la función renal.

Se debe tener especial cuidado a las situaciones donde la función renal se pueda dañar de forma aguda, por ejemplo en caso de deshidratación (diarrea severa o prolongada o vómitos) o cuando se comienza el uso de drogas que puedan dañar agudamente la función renal (tales como antihipertensivos, diuréticos o NSAIDS).

En las condiciones agudas listadas, metformina debe ser inmediata y temporalmente discontinuada.

Los siguientes síntomas no específicos pueden ser señales de acidosis láctica: por ejemplo calambres musculares, desórdenes digestivos, dolor abdominal y astenia grave.

Diagnóstico: La acidosis está caracterizada por disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia seguida de coma. El diagnóstico de laboratorio consiste en un ph sanguíneo disminuido (menor a 7.35), niveles de lactato plasmático mayores a 5 mmol/l, y un aumento en el hiato aniónico y en la relación lactato/piruvato. En caso de acidosis láctica el paciente debe ser hospitalizado inmediatamente. Los médicos deben alertar a los pacientes en los riesgos y los síntomas de la acidosis láctica.

Los pacientes deben ser instruidos a buscar atención médica y dejar de tomar metformina.

Metformina debe ser inmediatamente discontinuada, al menos temporalmente hasta que la situación sea aclarada.

La reintroducción de metformina debe ser discutida tomando en cuenta la relación riesgo/beneficio de manera individual así como también la función renal.

Función renal: Como la metformina se excreta por el riñón, se recomienda que el aclaramiento de creatinina (esto puede ser estimado mediante la creatinina

usando la fórmula de COCKCROFT-GAULT) O EGFR se debe determinar antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces:

- .-Por lo menos anualmente en pacientes con función renal normal,
- .-Al menos cada 3 a 6 meses en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 45 y 59 ml/min.-EGFR entre 45 y 59 ml/min/1.73m² y en sujetos de edad avanzada.
- .-Al menos cada 3 meses en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 44 ml/min o EGFR entre 30 y 44 ml/min/1.73m².

En el caso de que el aclaramiento de creatinina esté por debajo de 30 ml/min o EGFR esté por debajo de 30 ml/min/1.73 m², respectivamente, metformina está contraindicada.

La función renal disminuida es frecuente y asintomática en ancianos. se requiere precaución especial en situaciones en las que la función renal pueda estar agudamente alterada, por ejemplo debido a, deshidratación (diarrea grave o prolongada o vómitos), o al inicio de un tratamiento con drogas que pueden dañar agudamente la función renal (tales como antihipertensivo, diuréticos o NSAIDS). En las condiciones agudas mencionadas, metformina debe ser discontinuada inmediata y temporalmente.

En estos casos, también se recomienda comprobar la función renal antes de iniciar el tratamiento con metformina.

Función cardíaca: Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un mayor riesgo de hipoxia e insuficiencia renal. En los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, metformina se puede usar con un control regular de la función cardíaca y renal.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda e inestable, la metformina está contraindicada.

Pacientes pediátricos: El diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2 debe estar confirmado antes de iniciar el tratamiento con metformina.

No se ha detectado efecto de la metformina sobre el crecimiento y la pubertad durante estudios clínicos controlados de un año de duración, pero no hay datos disponibles a largo plazo sobre estos puntos específicos. Por lo tanto, se recomienda un seguimiento cuidadoso del efecto de la metformina en estos

parámetros en los niños tratados con metformina, especialmente en los niños pre-púberes.

Solo se incluyó a 15 sujetos de edades comprendidas entre 10 y 12 años en los estudios clínicos controlados realizados en niños y adolescentes. aunque la eficacia y seguridad de la metformina en niños menores de 12 no difiere de la eficacia y seguridad en niños mayores, se recomienda especial precaución cuando se prescriba a los niños de edades comprendidas entre 10 y 12 años.

Otras precauciones:

- Se recomienda que todos los pacientes que siguen su dieta con una distribución regular de la ingesta de carbohidratos durante el día, y que los pacientes con sobrepeso continúen con su dieta restringida en calorías.
- Se recomienda que las pruebas de laboratorio habituales para el control de la diabetes, se realicen regularmente.
- La metformina sola nunca causa hipoglicemia, aunque se recomienda precaución cuando se usa en combinación con insulina, sulfonilureas o meglitinidas.

Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas: La monoterapia con metformina no causa hipoglicemia y por lo tanto no tiene efecto sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, se recomienda que los pacientes sean alertados sobre el riesgo de hipoglicemia cuando metformina se utiliza en combinación con otros agentes antidiabéticos tales como sulfonilureas, insulina o meglitinidas.

Solicitud: Se envía respuesta auto de los perfiles de disolución del producto de referencia. Según lo requerido mediante acta 30 de 2016 n° 3.2.10 para que sea evaluado en comisión revisora 24-01-2018.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 30 de 2016 SEMPB, numeral 3.2.10., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los perfiles de disolución comparativos como soporte de la modificación al registro sanitario. Se recomienda al grupo de Registros Sanitarios continuar con la evaluación de la modificación solicitada en los aspectos correspondientes.

3.1.8 PROTOCOLO DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

3.1.8.1. LEVOTIROXINA SODICA 100 MCG

Expediente : 19974623
Radicado : 20181072080
Fecha : 13/04/2018
Interesado : Procaps S.A

Composición: Cada tableta contiene 0.11240mg de levotiroxina sódica trihidrato equivalente a levotiroxina sodica anhidra 100 mcg

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

- **Allegar la formula cuali-cuantitativa del producto.**
- **Allegar la evidencia documentada del transporte de las muestras del Centro de Reumatología y Ortopedia S.A.S en Barranquilla al centro donde se realizara el bioanálisis, el cual debe estar certificado para realizar los análisis de Bioequivalencia y Biodisponibilidad. Tenga en cuenta que este proceso de transporte debe ser previamente validado.**
- **Allegar información de los procedimientos analíticos a los cuales se someterá las muestras, del método analítico, de la validación de la metodología analítica y criterios de aceptación establecidos en el análisis de las muestras**
- **Allegar información si van a contemplar re análisis, reinyecciones, reintegración de las muestras de los sujeto. Tenga en cuenta que para los estudios de bioequivalencia (BE), el reanálisis, la reinyección o la reintegración de las muestras por razones relacionadas con ajuste**

farmacocinético normalmente no son aceptables ya que esto puede afectar y sesgar los resultados de dicho estudio de acuerdo al numeral 7.5 de la resolución 1124 de 2016.

- Allegar la evidencia que el comité es quien determina la compensación dada a los participantes del estudio que corresponde a este protocolo.
- Allegar la póliza de seguro vigente para el periodo de la realización del estudio.
- Aclarar la inconsistencia del tiempo de ayuno, por cuanto en el numeral 5.1 del protocolo “Restricciones durante el estudio” se indica que el voluntario debe permanecer en ayunas por lo menos 10 horas antes del inicio planificado de la dosificación (folio 95), pero en el procedimiento toma de muestras y embalaje en BD y BE código: PR-HOSP-03 refieren un periodo mínimo de ayuno de 8 horas (folio 121).
- Allegar la fuente bibliográfica de donde se extrae el CV para Levotiroxina utilizado en el cálculo de determinación de tamaño de muestra.
- Corroborar y explicar el cálculo de determinación del tamaño de la muestra (folio 118), puesto que en la fórmula empleada no se evidencia que se ajustó con el factor para moléculas de estrecho margen terapéutico. Porque al ser utilizadas otras fórmulas como la de Julious se evidencia que el número de sujeto es mucho mayor al presentado por ustedes. Por lo anterior debe evaluar el número de sujetos que propone para el estudio
- Incluir en el protocolo lo relacionado con la exclusión de datos, dando cumplimiento a la resolución 1124 de 2016 en su numeral 7.2.3
- Incluir lo relacionado con el tratamiento matemático que se realizará para la determinación y corrección de la línea base. (Con una breve explicación del mismo).
- Declarar en el protocolo la estandarización de la administración de las comidas y su composición. (numeral 7.4.3 de la resolución 1124 de 2016).

- Incluir en el consentimiento informado para el voluntario los periodos y volumen de extracción de sangre conforme lo establece en el diseño del estudio.
- Teniendo en cuenta que en el numeral 5.7.1” responsabilidades” menciona “El personal del estudio tomara en cuenta todos los medicamentos del estudio dispensados y devueltos por el voluntario sano.” (folio 99), se solicita aclarar por qué se da la responsabilidad al voluntario de la dispensación y devolución del medicamento, lo cual no es aceptable porque el medicamento debe estar bajo la supervisión de un profesional asignado.
- Tenga en cuenta que el investigador es responsable de asegurar que el protocolo se siga estrictamente. Cualquier cambio requerido debe ser acordado y firmado por el investigador y el patrocinador y se adjuntará como enmiéndala la cual debe ser radicada al INVIMA (parágrafo 1 del artículo 6 de la Resolución 1124 de 2016) y realizar el pago de la tarifa correspondiente.

3.1.8.2. TRIMEBUTINA

Expediente : 19956858
Radicado : 20181073958
Fecha : 17/04/2018
Interesado : Tecnoquimicas S.A.

Composición: Cada tableta de liberación sostenida contiene 300mg de Trimebutina

Forma farmacéutica: Tableta de liberación sostenida

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del protocolo de bioequivalencia in vivo comparativo de trimebutina 300mg LP tableta cubierta vs Dbridat AP 300mg de Pfizer.

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

incluir en el consentimiento informado, no solo la responsabilidad del patrocinador sobre los eventos adversos durante la hospitalización sino también las posibles consecuencias o secuelas derivadas de la investigación.

Adicionalmente, se evidencia que actualmente el centro propuesto para el desarrollo de la fase estadística no cuenta con autorización por parte del INVIMA o de una agencia señalada en el artículo 5 de la resolución 1124 de 2016.

3.4 ACLARACIONES

3.4.1. TOBRAMICINA

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 04 de 2017 de la SEM Segunda Parte numeral 3.1.13.2., en el sentido de indicar que el producto se encuentra incluido en la Norma farmacológica 16.7.0.0.N10.

3.4.2. FARPIEL

Expediente : 56604

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 07 de 2018 de la SEM numeral 3.4.1., en el sentido de corregir la composición para el producto de la referencia, quedando de la siguiente manera:

Composición: Cada 100 mL contienen 0.099g sulfato de aluminio y 0.137g de acetato de calcio equivalentes a 0.118g Acetato de Aluminio y no como aparece en el acta de la referencia.

3.4.3. TIOSULFATO DE SODIO

Radicado : 2016068133

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 12 de 2018 SEM, numeral

3.1.13.2., en el sentido de corregir la Norma Farmacológica, quedando así:
20.0.0.0.N10.

3.4.4. NORMODIGEST®

Expediente : 20090680
Radicado : 2015114830/2017060400

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 12 de 2018 numeral 3.3.2., en el sentido de corregir la Forma farmacéutica, quedando así:

Forma Farmacéutica: Tabletas Dispersables

3.4.5. LEVOCETIRIZINA CLORHIDRATO

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, corrige el concepto emitido en el Acta No. 09 de 2018 numeral 3.1.13.1., en el ítem de composición, quedando así:

Composición: Cada 100 mL de jarabe contienen 0.05g de Levocetirizina Clorhidrato

3.4.6. MONOVEL® LOCIÓN

Expediente : 20065172
Radicado : 2014120736

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, aclara el concepto emitido en el Acta No. 24 de 2014 Segunda Parte SEMPB, numeral 3.4.8., en el sentido de indicar que las contraindicaciones, precauciones y advertencias para el producto de la referencia son las siguientes y no como en el acta mencionada:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia. Evítese la administración en zonas extensas, especialmente en lactantes y en niños.

Precauciones y Advertencias:

Si se desarrolla irritación o sensibilización con el uso de Monovel® debe suspenderse su administración e instituirse el tratamiento apropiado. En presencia de una infección dermatológica debe instituirse el uso de un agente antimicótico o antibacteriano apropiado. Si no ocurre respuesta favorable rápidamente, el corticosteroide debe suspenderse hasta que la infección se haya controlado adecuadamente.

La absorción sistémica de corticosteroides tópicos puede producir la supresión reversible del eje hipotálamico-pituitario adrenal (HPA) con el potencial de insuficiencia glucocorticoide después de la retirada del tratamiento. Las manifestaciones de síndrome de Cushing, hiperglucemia y glucosuria también se pueden producir en algunos pacientes por absorción sistémica de corticosteroides tópicos durante el tratamiento. Los pacientes que se aplican un esteroide tópico en un área de gran superficie o áreas bajo oclusión deben ser evaluados periódicamente para pruebas de supresión del eje HPA.

Cualquiera de los efectos secundarios que se comunican con la administración de corticosteroides sistémicos, incluso depresión adrenal, también puede ocurrir con la administración tópica de corticosteroides, especialmente en lactantes y niños.

Los pacientes pediátricos pueden ser más susceptibles a la toxicidad sistémica de dosis equivalentes debido a mayor superficie de la piel con relación a la masa corporal.

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Al igual que otros glucocorticoides, las formulaciones con furoato de mometasona se deben utilizar en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para la madre, el feto o el lactante

Los productos Monovel® no se recomiendan para uso oftálmico.

Así mismo, se ratifica la aprobación de la información para prescribir versión 042014 del Acta mencionada.

3.4.7. TAGRISSO

Expediente : 20118029

Radicado : 20181086349/2016152839

El interesado solicita aclaración del Acta No. 17 de 2017 numeral 3.1.1.1., en relación al concepto emitido por la sala relacionada con dosificación y reacciones adversas. Dicho concepto que no se ajusta a la información presentada en la respuesta a auto número 2017054346 del 20/04/2017 en la que ajustan la información solicitada de estudios clínicos, eventos adversos, y dosificación.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y lo conceptuado en el Acta No. 17 de 2017 numeral 3.1.1.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la dosificación y reacciones adversas del producto de la referencia son las siguientes y no como aparece en el acta anterior:

Posología

La dosis recomendada de Tagrisso® es 80 mg de osimertinib una vez al día hasta que ocurra progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Dosis omitida

Si se omite una dosis de Tagrisso®, reponga la dosis a menos que la siguiente dosis esté programada dentro de las 12 horas siguientes. Tagrisso® se puede tomar con o sin alimentos a la misma hora todos los días.

Ajustes de la dosis

Se puede requerir interrupción de la dosificación y/o reducción de la dosis según la seguridad y tolerabilidad individual. Si se requiere reducción de la dosis, entonces se debe reducir la dosis de Tagrisso® a 40 mg una vez al día. En la Tabla 1 se muestran las guías para reducir la dosis a causa de toxicidades por reacciones adversas.

Tabla 1. Modificaciones de la dosis recomendada de Tagrisso®

Órgano blanco	Reacción adversa ^a	Modificación de la dosis
Pulmonar	EPI/Neumonitis	Descontinuar Tagrisso® en forma permanente.
Cardíaco	Intervalo QTc mayor de 500 mseg en al menos 2 ECGs separados.	Suspender Tagrisso® hasta que el intervalo QTc sea menor de 481

Órgano blanco	Reacción adversa ^a	Modificación de la dosis
		mseg o la recuperación hasta el nivel basal si el QTc inicial es mayor o igual a 481 mseg, y luego reiniciar a una dosis reducida (40 mg).
	Prolongación del intervalo QTc con signos/síntomas de arritmia grave.	Descontinuar Tagrisso [®] en forma permanente.
Otro	Reacción adversa grado 3 o mayor.	Suspender TAGRISSO [®] hasta por 3 semanas.
	Si la reacción adversa Grado 3 o mayor mejora hasta Grado 0-2 después se suspender TAGRISSO [®] hasta por 3 semanas.	TAGRISSO [®] se puede reiniciar a la misma dosis (80 mg) o a una dosis más baja (40 mg).
	Reacción adversa Grado 3 o mayor que no mejora hasta Grado 0-2 después de suspender TAGRISSO [®] hasta por 3 semanas.	Descontinuar TAGRISSO [®] en forma permanente.

^a Nota: Intensidad de los eventos clínicos clasificados por los Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer (NCI) para Eventos Adversos (CTCAE) versión 4.0.

Poblaciones especiales de pacientes

No se requirió ajuste de la dosis debido a la edad, peso corporal, sexo, etnia y estatus de tabaquismo del paciente.

Población pediátrica y adolescente:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tagrisso[®] en niños o adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Método de administración:

Este producto medicinal es para uso oral. La tableta se debe deglutir entera con agua. La tableta no se debe triturar, dividir ni masticar.

Si el paciente es incapaz de deglutir la tableta, se puede dispersar primero en 50 mL de agua no carbonatada. Se debe soltar la tableta en el agua, sin triturarla, revolver hasta que se disperse y deglutirla inmediatamente. Se debe añadir un vaso de agua adicional para asegurarse de que no quede residuo, y luego deglutirse inmediatamente. No se deben añadir otros líquidos.

Si se requiere administrarlo a través de una sonda nasogástrica, se debe seguir el mismo proceso antes mencionado pero utilizando volúmenes de 15 mL para la dispersión inicial y de 15 mL para el enjuague de los residuos. Los 30 mL de líquido restante se deben administrar según las instrucciones del fabricante de la sonda nasogástrica con purgas de agua apropiadas. La dispersión y residuos se deben administrar dentro de los primeros 30 minutos de la adición de las tabletas al agua.

Ancianos (>65 años):

El análisis farmacocinético de la población (PK) indicó que la edad no tuvo un impacto sobre la exposición de osimertinib y, por lo tanto, osimertinib se puede usar en adultos sin tener en cuenta la edad.

Daño hepático:

No se han llevado a cabo estudios clínicos para evaluar específicamente el efecto del daño hepático sobre la farmacocinética de osimertinib. Con base en el análisis (PK) de la población, no se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con daño hepático leve (bilirrubina total \leq ULN y AST $>$ ULN o bilirrubina total entre 1.0 y 1.5x ULN y cualquier valor de AST). o daño hepático moderado (bilirrubina total entre 1.5 a 3 veces el ULN y cualquier valor de AST. No se ha establecido la dosis apropiada de T Tagrisso® en pacientes con daño hepático severo.

Daño renal:

No se han llevado a cabo estudios para evaluar específicamente el efecto del daño renal sobre la farmacocinética de osimertinib. No se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con daño renal leve, moderado o severo. No se ha establecido la seguridad y eficacia de TAGRISSO® en pacientes con enfermedad renal terminal [Depuración de creatinina (CLcr) menor de 15 mL/min, calculada con la ecuación de Cockcroft y Gault], o en diálisis. Se debe tener precaución al tratar pacientes con enfermedad renal terminal

Reacciones Adversas:

Estudios en pacientes con NSCLC positivos para mutación EGFR T790M tratados previamente con un EGFR TKI.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a TAGRISSO® en 690 pacientes con NSCLC positivos para mutación EGFR T790M, quienes recibieron tratamiento previo con EGFR TKI. Estos pacientes recibieron TAGRISSO a una dosis de 80 mg diarios en un estudio aleatorizado Fase 3

(AURA3 – solo segunda línea) y 2 estudios de brazo único (AURAex y AURA2 – segunda línea o mayor) (véase la sección 5.1). En el estudio AURA3, la duración media del tratamiento del estudio fue 8.1 meses para pacientes en el brazo tratado con TAGRISSO (n=279) y 4.2 meses para pacientes en el brazo que recibió quimioterapia (n=136). La mayoría de pacientes en los estudios combinados Fase 2 fueron intensamente pretratados: 68% habían recibido al menos dos regímenes previos al tratamiento, y 46% habían recibido tres o más líneas de tratamiento previas. Además de tratamiento con EGFR TKI, aproximadamente dos tercios (63%) de pacientes habían recibido previamente quimioterapia a base de platino. La duración global media del tratamiento del estudio en los estudios AURAex y AURA2 fue 13 meses (n=411).

La mayoría de reacciones adversas fueron de severidad Grado 1 o 2. Las reacciones medicamentosas adversas (ADRs) reportadas con mayor frecuencia fueron diarrea (44%) y rash (erupción cutánea) (41%). Los eventos adversos Grado 3 y Grado 4 con TAGRISSO® fueron 26% y 2%, respectivamente. En pacientes tratados con TAGRISSO® 80 mg una vez al día, se hicieron reducciones de la dosis a causa de reacciones adversas en 2.3% de los pacientes. La discontinuación debido a eventos adversos o parámetros de laboratorio anormales fue de 6.5%.

Se excluyeron de los estudios clínicos los pacientes con una historia médica pasada de enfermedad pulmonar intersticial (ILD), ILD inducida por medicamento, neumonitis por radiación que hubiera requerido tratamiento con esteroide, o cualquier evidencia de ILD clínicamente activa. Se excluyeron de estos estudios los pacientes con alteraciones clínicamente importantes del ritmo y conducción cardíaca, según lo determinado por ECG en reposo (por ej., intervalo QTc mayor de 470 ms). Se evaluó el LVEF de los pacientes en el momento del tamizaje y 12 semanas en lo sucesivo.

Lista tabulada de reacciones adversas

En lo posible, se han asignado reacciones adversas a las categorías de frecuencia en la Tabla 2, según la incidencia de reportes de eventos adversos comparables en un conjunto de datos combinados de los 690 pacientes positivos para mutación EGFR T790M tratados, quienes recibieron TAGRISSO a una dosis de 80 mg diarios en los estudios AURA3, AURA ex y AURA2.

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con la clase de órganos y sistemas (SOC) en el MedDRA. Dentro de cada clase de órganos y sistemas, las reacciones medicamentosas adversas se califican según la frecuencia, colocando en primer lugar las reacciones más frecuentes. Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones medicamentosas adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa se basa en la convención CIOMS III y se define como se indica a continuación: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($> 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10,000$); desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). La Tabla 2 resume las reacciones adversas de los estudios AURAx (Fase 2), AURA2 y AURA3, de los pacientes que estaban recibiendo al menos una dosis de Tagrisso®.

Tabla 2. Reacciones adversas informadas en los estudios AURAx

MedDRA SOC	Término en el MedDRA	Descriptor CIOMS/ frecuencia general (todos los grados CTCAEb)	Frecuencia de grado 3-4 según el CTCAE
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Enfermedad pulmonar intersticialc	Frecuentes (2.7%)d	0.7%
	Diarreaa	Muy frecuente (42%)	1%
Trastornos gastrointestinales	Estomatitise	Muy frecuente (12%)	0%
	Queratitisg	Infrecuente (0.5%)	0%
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Erupción cutánea (Rash)f	Muy frecuente (41%)	0.5%
	Piel secag	Muy frecuente (29%)	0%
	Paroniquiah	Muy frecuente (27%)	0%

	Prurito i	Muy frecuente (15%)	0%
Investigaciones	Prolongación del intervalo QTcj	Infrecuente (0.7%)	
Hallazgos basados en resultados de pruebas presentados como cambios de grado según el CTCAE	Disminución del recuento plaquetariok	Muy frecuente (54%)	2.1%
	Disminución de los leucocitosk	Muy frecuente (66%)	2.4%
	Disminución de los neutrófilosk	Muy frecuente (32%)	4.3%

a Los datos son acumulativos de los estudios fase 3 (AURA3) y fase 2 (AURA-ex y AURA 2); solo se resumen eventos en pacientes que hubieran recibido al menos una dosis de TAGRISSO®.

b Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer (NCI) para Eventos Adversos, versión 4.0.

c Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: Enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis.

d Se informaron 4 eventos grado 5 según el CTCAE (fatales).

e Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados: queratitis, queratitis punteada, erosión corneal, defecto del epitelio corneal, defecto corneal.

f Incluye casos informados dentro de los términos agrupados como EAs de rash: Rash, rash generalizado, rash eritematoso, rash macular, rash maculopapular, rash papuloso, rash pustuloso, eritema, foliculitis, acné, dermatitis y dermatitis acneiforme.

g Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: Piel seca, fisuras cutáneas, xerosis, eczema.

h Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: Trastornos ungueales, trastornos del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, sensibilidad del lecho ungueal, decoloración ungueal, trastorno ungueal, toxicidad ungueal

distrofia ungueal, infección ungueal, estrías ungueales, onicoclasia, onicolisis, onicomadesis, paroniquia.

i Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados: prurito, prurito generalizado, prurito palpebral.

j Representa la incidencia de pacientes que tenían una prolongación del intervalo QTcF > 500 ms

k Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos informados.

Descripción de reacciones adversas selectas

Prolongación de intervalo QTc

De los 833 pacientes en los estudios AURA tratados con TAGRISSO® 80 mg, se encontró que 0.7% de pacientes (n=6) tenían un QTc mayor de 500 mseg, y 2.9% de pacientes (n=24) tenían un aumento desde el QTc inicial mayor de 60 mseg. Un análisis farmacocinético con TAGRISSO® predijo un incremento en la prolongación del intervalo QTc dependiente de la concentración. No se reportaron eventos relacionados con el QTc en los estudios AURA

Tabla 3. ADRs en el estudio AURA3

MedDRA SOC	TAGRISSO® Frecuencia global (N=279)		Quimioterapia Pemetrexed/Cisplatino o Pemetrexed/Carboplatino) Frecuencia global (N=136)	
	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)
Término preferido MedDRA				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Enfermedad pulmonar intersticial ^{c,d}	3.6	0.4	0.7	0.7
Trastornos oculares				
Queratitis ^e	1.1	0	0.7	0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	41	1.1	11	1.5
Estomatitis	15	0	15	1.5
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Rash (erupción cutánea) ^f	34	0.7	5.9	0
Piel seca ^g	23	0	4.4	0
Paroniquia ^h	22	0	1.5	0
Prurito ⁱ	13	0	5.1	0
Investigaciones				

Prolongación del intervalo QTc ^j	1.4	0		
(Hallazgos basados en los resultados del test presentados como cambios en el grado CTCAE)				
Recuento de plaquetas ^k	46	0.7	48	7.4
Leucocitos disminuidos ^k	61	1.1	75	5.3
Neutrófilos dosmimuidos ^k	27	2.2	49	12

Los datos son acumulativos del estudio AURA3; solo se resumen eventos de pacientes que estaban recibiendo al menos una dosis de TAGRISSO®.

b Criterios Nacionales de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer para Eventos Adversos, versión 4.0.

c Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados: Neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial.

d Se reportó 1 evento grado 5 CTCAE (fatal).

e Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados: queratitis, queratitis punteada, defecto del epitelio corneal y erosión corneal.

f Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados para AEs de rash: Rash, rash generalizado, rash eritematoso, rash macular, rash máculo-papular, rash papular, rash pustuloso, eritema, foliculitis, acné, dermatitis y dermatitis acneiforme.

g Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados: Piel seca, fisuras dérmicas, xerosis, eczema.

h Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados: Trastornos ungueales, trastornos del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, sensibilidad del lecho ungueal, decoloración ungueal, trastorno ungueal, distrofia ungueal, infección ungueal, crestas ungueales, onicoclasia, onicolisis, onicomadesis, paroniquia.

i Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados: Prurito, Prurito generalizado, Prurito palpebral.

j Representa la incidencia de pacientes que tenían prolongación del QTcF >500mseg.

k Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos reportados.

Los hallazgos de seguridad en los estudios Fase 2 de brazo único AURAex y AURA2 fueron generalmente consecuentes con los observados en el brazo TAGRISSO® del estudio AURA3. No se ha observado toxicidad adicional o inesperada y los eventos adversos se han alineado en lo referente a tipo, severidad y frecuencia.

Poblaciones especiales

Ancianos

En AURA3 (N=279), el 41 % de los pacientes tenía 65 años de edad o más, de los cuales el 15 % tenía 75 años de edad y más. Comparados con los sujetos más jóvenes (<65), más sujetos ≥65 años de edad habían reportado reacciones adversas que condujeron a modificaciones de la dosis del medicamento del estudio (interrupciones o reducciones) (5.3 % versus 4.2%).

Los tipos de reacciones adversas reportadas fueron similares independientemente de la edad. Los pacientes de edad más avanzada reportaron más reacciones adversas Grado 3 o mayor comparados con los pacientes más jóvenes (5.3% versus 2.4%). No se observaron diferencias en la eficacia entre estos sujetos y los más jóvenes. Se observó un patrón consistente en el análisis de los estudios AURA Fase 2.

Siendo las 16:00 del día 18 de Junio de 2018, se da por terminada la sesión ordinaria.

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