



COMISIÓN REVISORA
SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y
MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
ACTA No. 15 DE 2018
SESIÓN EXTRAORDINARIA
24 DE OCTUBRE DE 2018

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.1 Moléculas nuevas

3.2 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.2.1 Moléculas nuevas

3.2.2 Moléculas competidoras (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.3 Renovaciones

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.4 ACLARACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 7:30 horas se da inicio a la sesión extraordinaria de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos 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 fuentes
 Mario Francisco Guerrero Pabón
 Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
 José Gilberto Orozco Díaz
 Kervis Asid Rodríguez Villanueva
 Claudia Yaneth Niño Cordero
 Angélica Ginneth Fula Arguello
 Johanna Andrea García Cortes
 Laura Angélica Pineda Velandia
 Rosana Ramírez Pedreros
 Mayra Alejandra Gómez Leal
 Francisco Javier Sierra Esteban

Secretaria de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos

Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

NA

3.1.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1.1. CHOLBAM®

Expediente : 20117741
 Radicado : 2016150139 / 2017071841 / 2017171147
 Fecha : 24/11/2017
 Interesado : Vexpro Consultores LTDA
 Fabricante : Patheon France

Composición:
 Cada cápsula contiene 50mg de ácido cólico
 Cada cápsula contiene 250mg de ácido cólico

Forma Farmacéutica: Cápsula





Indicaciones: Tratamiento de los errores congénitos del colesterol y síntesis de ácidos biliares y el metabolismo.

Contraindicaciones: No informa

Precauciones y Advertencias: Vigilar la función hepática y suspender Cholbam® en pacientes que desarrollen empeoramiento de la función hepática durante el tratamiento. Las elevaciones concurrentes de glutamiltransferasa gamma en suero (GGT), alanina aminotransferasa (ALT) pueden indicar una sobredosis de Cholbam®

Se suspenderá el tratamiento con Cholbam® en cualquier momento si existen indicios clínicos o de laboratorio de empeoramiento de la función hepática o colestasis.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas más comunes son diarrea, esofagitis por reflujo, malestar general, náuseas, dolor abdominal, pólipo intestinal, infección del tracto urinario, y la neuropatía periférica.

Interacciones: Las interacciones medicamentosas con Cholbam® se refieren principalmente a agentes capaces de interrumpir la circulación enterohepática de los ácidos biliares.

Los inhibidores de transportadores de ácidos biliares

Debe evitarse el uso concomitante de inhibidores de la bomba de salida de sales biliares (BSEP) como la ciclosporina. Medicaciones concomitantes que inhiben transportadores de ácidos biliares de la membrana canalicular como el BSEP pueden exacerbar la acumulación de sales biliares conjugados en el hígado y dar lugar a síntomas clínicos. Si se considera necesario el uso concomitante, se recomienda la monitorización de las transaminasas séricas y bilirrubina.

Ácidos biliares resinas de fijación

Las resinas vinculadas a ácidos biliares como colestiramina, colestipol, colesevelam pueden adsorber y reducir la absorción de ácidos biliares y puede reducir la eficacia de Cholbam®. Tome Cholbam® al menos 1 hora antes o 4 a 6 horas (o en un intervalo tan grande como sea posible) después de un ácido biliar.

Antiácidos basados en Aluminio



Los antiácidos a base de aluminio han demostrado adsorber los ácidos biliares in vitro y pueden reducir la biodisponibilidad de Cholbam®. Tome Cholbam® al menos 1 hora antes o 4 a 6 horas (o en tan grande de un intervalo como sea posible) después de un antiácido a base de aluminio.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario: La dosis de ácido cólico se administra a pacientes con defectos genéticos en la síntesis de ácidos biliares.

La dosis recomendada de Cholbam® es de 10 a 15 mg kg / administrados por vía oral una vez al día o dividida en dos dosis, en pacientes pediátricos y en adultos

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora Recurso de Reposición contra la resolución No. 2017046336 emitida mediante Acta No. 01 de 2017, numeral 3.1.1.5 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Protección de datos de la Información no divulgada según decreto 2085 de 2002.
- Inserto Allegado mediante radicado No. 2016150139

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que las indicaciones deben ser únicamente como se encuentran a continuación:

Indicaciones: Indicado para el tratamiento de los errores congénitos en la síntesis de ácidos biliares primarios debidos a la deficiencia única de 3-beta-hidroxi-C27-esteroide óxidoreductasa, delta-4-3-oxoesteroide-5-beta reductasa.

Norma Farmacológica: 8.2.7.0.N220, únicamente para Deficiencia única de 3-beta-hidroxi-C27-esteroide óxidoreductasa, delta-4-3-oxoesteroide-5-beta reductasa.





3.1.1.2. VENCLEXTA™

Expediente : 20139971
Radicado : 20181014850 / 20181158825
Fecha : 09/08/2018
Interesado : Abbvie S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 10mg Venetoclax
Cada tableta recubierta contiene 50mg Venetoclax
Cada tableta recubierta contiene 100mg Venetoclax

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

Venclexta™ está indicado en combinación con rituximab para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (CLL) que han recibido cuando menos una terapia previa

Contraindicaciones:

El uso concomitante de Venetoclax con inhibidores potentes de CYP3A está contraindicado al iniciar la administración y durante la fase de aumento progresivo

Precauciones y advertencias:

Síndrome de lisis tumoral

Se ha presentado SLT incluyendo eventos fatales en pacientes con CLL previamente tratada que han tenido carga tumoral alta y han sido tratados con Venetoclax.

Venetoclax puede causar una reducción tumoral rápida y por lo tanto conlleva un riesgo de SLT en la fase de aumento progresivo de 5 semanas inicial. Los cambios de los electrolitos que son concordantes con SLT y requieren un manejo oportuno pueden presentarse 6-8 horas después de la primera dosis de Venetoclax y con cada incremento de la dosis.

El riesgo de SLT es un continuo que se basa en múltiples factores incluyendo las comorbilidades. Los pacientes con carga tumoral alta (por ejemplo, cualquier ganglio linfático con un diámetro ≥ 5 cm o un ALC $\geq 25 \times 10^9/L$) están en mayor riesgo de presentar SLT al iniciar terapia con Venetoclax. La reducción de la función renal (CrCl < 80 ml/min) incrementa adicionalmente el riesgo. Se deberá evaluar el riesgo de los pacientes y éstos deberán recibir profilaxis apropiada para el SLT incluyendo





hidratación y antihiperuricémicos. Monitoree las químicas sanguíneas y maneje las anormalidades de manera oportuna. Interrumpa la administración si ello es necesario. Emplee medidas más intensivas (hidratación intravenosa, monitoreo frecuente, hospitalización) conforme aumente el riesgo global.

El uso concomitante de Venetoclax con inhibidores potentes o moderados de CYP3A incrementa la exposición a Venetoclax y podría elevar el riesgo de SLT al iniciar la administración y durante la fase de aumento progresivo. Los inhibidores de P-gp también pueden incrementar la exposición a venetoclax.

Neutropenia

Se ha presentado neutropenia de Grado 3 o 4 en pacientes que han sido tratados con Venetoclax en el estudio de combinación con rituximab (GO28667/MURANO). Monitoree los conteos sanguíneos completos a lo largo del periodo de tratamiento. Para la neutropenia severa se recomienda interrumpir la administración o reducir la dosis. Considere el uso de medidas de apoyo (incluyendo antimicrobianos) de haber cualquier signo de infección, así como el uso de factores de crecimiento (por ejemplo, G-CSF).

Inmunización

La seguridad y la eficacia de la inmunización con vacunas vivas atenuadas durante (o después de) la terapia con Venetoclax no han sido estudiadas. No se deberán administrar vacunas vivas durante el tratamiento con Venetoclax, ni tampoco después del tratamiento mientras no haya habido recuperación de las células B.

Reacciones adversas:

Experiencia en estudios clínicos

MURANO (GO28667)

La seguridad de Venetoclax en combinación con rituximab comparada con la de bendamustina en combinación con rituximab fue evaluada en un estudio de fase 3 abierto (sin enmascaramiento) y aleatorizado en pacientes con CLL que habían recibido al menos una terapia previa. Los detalles del tratamiento del estudio se describen en la sección “Estudios clínicos”. Al momento del análisis de los datos la duración mediana de la exposición era de 22 meses en el brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab en comparación con 6 meses en el brazo de tratamiento con bendamustina + rituximab.

Se presentó discontinuación debida a eventos adversos en 16% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. Se presentaron reducciones de la dosis debidas





a eventos adversos en 15% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. Se presentaron interrupciones de la administración a causa de eventos adversos en 71% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. La reacción adversa causante de la modificación de la dosis de venetoclax que fue reportada con mayor frecuencia fue la de neutropenia.

La Tabla 3 presenta las reacciones adversas reportadas en el estudio MURANO.

Tabla 3. Resumen de las reacciones adversas reportadas con incidencia de $\geq 10\%$ y cuya incidencia en los pacientes tratados con Venetoclax más rituximab fue $\geq 5\%$ más alta (todos los grados) o $\geq 2\%$ más alta (Grado 3 o 4) que en los tratados con bendamustina más rituximab

Reacción adversa por sistema corporal	Venetoclax+ rituximab (N = 194)	Bendamustina + rituximab (N = 188)		
	Todos los grados % (Frecuencia)	Grado 3 o 4 %	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático				
Neutropenia	61 (Muy frecuente)	58	44	39
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	40 (Muy frecuente)	3	17	1
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior	22 (Muy frecuente)	2	15	1
Trastornos metabólicos y de la nutrición				
Síndrome de lisis tumoral	3 (Frecuente)	3	1	1

Con base en el perfil de seguridad existente de Venetoclax, otras reacciones medicamentosas adversas (de todos los grados) reportadas en el brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab de MURANO son las siguientes:





Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: anemia (16%), neutropenia febril (4%), linfopenia (0%; considerada una reacción adversa basada en el mecanismo de acción)

Trastornos gastrointestinales: náuseas (21%), estreñimiento (14%), vómito (8%)

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: fatiga (18%)

Infecciones e infestaciones: neumonía (9%), infecciones del tracto urinario (6%)

Investigaciones: incremento de la creatinina en la sangre (3%), Trastornos metabólicos y de la nutrición: hiperpotasemia (6%), hiperfosfatemia (5%), hiperuricemia (4%), hipocalcemia (2%)

Durante el tratamiento con Venetoclax como agente único después de haber sido completado el tratamiento combinado con venetoclax + rituximab, las reacciones adversas de todos los grados reportadas con mayor frecuencia (en ≥10% de los pacientes) fueron diarrea (19%), neutropenia (14%) e infección del tracto respiratorio superior (12%); la reacción adversa de Grado 3 o 4 reportada con mayor frecuencia (en ≥2% de los pacientes) fue la de neutropenia (11%).

Reacciones adversas importantes

Síndrome de lisis tumoral

El SLT es un riesgo importante identificado al iniciar la administración de Venetoclax.

En los estudios de búsqueda de dosis de fase 1 iniciales, los cuales tuvieron una fase de aumento progresivo más corta (2-3 semanas) y una dosis inicial más alta, la incidencia de SLT fue de 13% (10/77; 5 eventos de SLT de laboratorio y 5 de SLT clínico) incluyendo 2 eventos fatales y 3 eventos de insuficiencia renal aguda (uno de los cuales requirió diálisis).

El riesgo de SLT se redujo después de la revisión del régimen de dosificación y de una modificación para incorporar medidas profilácticas y de monitoreo. En los estudios clínicos con venetoclax, los pacientes que presentaban cualquier ganglio linfático mensurable de ≥10 cm o que presentaban tanto un ALC ≥25 x 10⁹/L como cualquier ganglio linfático mensurable de ≥5 cm fueron hospitalizados para posibilitar una hidratación y un monitoreo más intensivos en el primer día de administración de las dosis de 20 mg y 50 mg durante la fase de aumento progresivo.

MURANO

En el estudio abierto aleatorizado de fase 3 (MURANO) la incidencia de SLT fue de 3% (6/194) en los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. Después de que 77





de 389 pacientes hubieron sido enrolados en el estudio, el protocolo fue enmendado para incluir las medidas de profilaxis para SLT y monitoreo que se describen en la sección “Posología y administración”. Todos los eventos de SLT ocurrieron durante la fase de aumento progresivo de Venetoclax y se resolvieron dentro de un plazo de 2 días. Los 6 pacientes completaron la fase de aumento progresivo y alcanzaron la dosis diaria recomendada de 400 mg de [venetoclax]. No se observó SLT clínico en los pacientes que siguieron la programación de administración con aumento progresivo de 5 semanas actual y recibieron la aplicación de las medidas de profilaxis para SLT y monitoreo que se describen en la sección “Posología y administración”. Las tasas de anomalías de laboratorio relevantes para el SLT de Grado ≥ 3 fueron las siguientes: 1% para la hiperpotasemia, 1% para la hiperfosfatemia y 1% para la hiperuricemia.

Neutropenia

MURANO

La neutropenia es un riesgo identificado con el tratamiento con Venetoclax.

En el estudio MURANO se reportó neutropenia (de todos los grados) en 61% de los pacientes del brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab. Un 43% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab experimentó interrupción de la administración y un 3% de los pacientes discontinuó la terapia con venetoclax a causa de neutropenia. Se reportó neutropenia de Grado 3 en 32% de los pacientes y neutropenia de Grado 4 en 26% de los pacientes. La duración mediana de la neutropenia de Grado 3 o 4 fue de 8 días (rango: 1-712 días). Las complicaciones clínicas de la neutropenia incluyendo neutropenia febril, infecciones de Grado ≥ 3 e infecciones serias se presentaron con menor frecuencia en los pacientes del brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab en comparación con las tasas reportadas en los pacientes tratados con bendamustina + rituximab: neutropenia febril, 4% vs. 10%; infecciones de Grado ≥ 3 , 18% vs. 23%; infecciones serias, 21% vs. 24%.

Interacciones:

Efecto de otros fármacos sobre Venetoclax

Venetoclax es metabolizado predominantemente por CYP3A4.

Inhibidores de CYP3A

La administración concomitante de ketoconazol, un inhibidor potente de CYP3A, P-gp y BCRP, incrementó la C_{max} de venetoclax 2.3 veces y su AUC_{∞} 6.4 veces. El uso concomitante de Venetoclax con inhibidores potentes de CYP3A (por ejemplo,



itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina o ritonavir) está contraindicado al iniciar la administración y durante la fase de aumento progresivo.

Evite el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP3A (por ejemplo, ciprofloxacino, diltiazem, eritromicina, fluconazol o verapamilo) con Venetoclax al iniciar la administración y durante la fase de aumento progresivo. Considere tratamientos alternativos. Si es necesario usar un inhibidor moderado de CYP3A, reduzca en al menos 50% la dosis inicial y las dosis de la fase de aumento progresivo de Venetoclax. Monitoree más atentamente a los pacientes en busca de signos de toxicidades de Venetoclax.

Evite los productos de toronja, las naranjas de Sevilla y la carambola (“fruta estrella”) durante el tratamiento con Venetoclax ya que dichos frutos contienen inhibidores de CYP3A.

En el caso de los pacientes que hayan completado la fase de aumento progresivo y estén con una dosis diaria estable de Venetoclax, reduzca la dosis de Venetoclax en al menos 50% cuando se le utilice en forma concomitante con inhibidores moderados de CYP3A y en al menos 75% cuando se le utilice en forma concomitante con inhibidores potentes de CYP3A. Restablezca la dosis de Venetoclax que era utilizada antes de iniciar la administración del inhibidor de CYP3A 2 a 3 días después de la discontinuación del inhibidor.

Inhibidores de OATP1B1/1B3 y P-gp

La administración concomitante de una dosis única de rifampina, un inhibidor de OATP1B1/1B3 y P-gp, incrementó la C_{max} de venetoclax en 106% y su AUC_{∞} en 78%.

Evite el uso concomitante de venetoclax con inhibidores de P-gp al iniciar la administración y durante la fase de aumento progresivo; si es necesario usar un inhibidor de P-gp, monitoree atentamente al paciente en busca de signos de toxicidades.

Inductores de CYP3A

La administración concomitante una vez al día de rifampina, un inductor potente de CYP3A, redujo la C_{max} de venetoclax en 42% y su AUC_{∞} en 71%. Evite el uso concomitante de Venetoclax con inductores potentes de CYP3A (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, rifampina o hierba de San Juan) o con inductores moderados de CYP3A (por ejemplo, bosentán, efavirenz, etravirina, modafinilo o nafcilina). Considere tratamientos alternativos que produzcan menor inducción de CYP3A.

Azitromicina



La administración concomitante de venetoclax con azitromicina redujo la C_{max} y el AUC_{∞} de venetoclax en 25% a 35%. No se necesita un ajuste de la dosis cuando venetoclax es administrado de manera concomitante con azitromicina.

Efectos de Venetoclax sobre otros fármacos

Warfarina

En un estudio de interacción fármaco-fármaco en voluntarios sanos, la administración de una dosis única de venetoclax con warfarina causó un incremento de 18% a 28% de la C_{max} y el AUC_{∞} de la R-warfarina y la S-warfarina. Puesto que venetoclax no fue administrado hasta alcanzar el estado estacionario, se recomienda que la razón normalizada internacional (INR) sea monitoreada atentamente en los pacientes que reciban warfarina.

Sustratos de P-gp

La administración de una dosis única de 100 mg de venetoclax con digoxina produjo un incremento de 35% de la C_{max} de digoxina y un incremento de 9% de su AUC_{∞} . Por lo tanto, la administración concomitante de sustratos de P-gp que tengan un índice terapéutico estrecho (por ejemplo, digoxina, everolimus y sirolimus) con Venetoclax deberá evitarse. Si es necesario usar un sustrato de P-gp con un índice terapéutico estrecho, éste deberá tomarse al menos 6 horas antes de la toma de Venetoclax.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

Régimen posológico recomendado

Indique a los pacientes que tomen las tabletas de Venetoclax junto con alimentos y agua aproximadamente a la misma hora todos los días. Las tabletas de Venetoclax deberán tragarse enteras y no deberán ser masticadas, aplastadas o trituradas antes de ser tragadas.

Programación de aumento progresivo de la dosis de Venetoclax

La dosis inicial de Venetoclax es de 20 mg una vez al día durante 7 días. La dosis de Venetoclax debe ser administrada acorde a una programación de aumento progresivo semanal hasta alcanzar la dosis diaria de 400 mg al cabo de un periodo de 5 semanas tal como se muestra en la Tabla 1. La programación de administración con aumento progresivo de 5 semanas está diseñada para reducir gradualmente la carga



tumoral (reducción de la masa) y para reducir el riesgo de síndrome de lisis tumoral (SLT).

Tabla 1. Programación de administración para la fase de aumento progresivo.

Semana	Dosis diaria de venetoclax
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5	400 mg

Venetoclax en combinación con rituximab

Inicie la administración de rituximab después de que el paciente haya completado la programación de aumento progresivo de la dosis de Venetoclax (vea la Tabla 1) y haya recibido la dosis de 400 mg de Venetoclax durante 7 días. Consulte la información de prescripción de rituximab para obtener instrucciones de dosificación, ajustes de dosis y otros medicamentos concomitantes que puedan ser necesarios.

Los pacientes deberán continuar con Venetoclax en dosis de 400 mg una vez al día durante 24 meses a partir del Día 1 del Ciclo 1 de rituximab.

Dosis omitidas

Si el paciente omite una dosis de Venetoclax y han transcurrido menos de 8 horas desde la hora a la cual suele tomarlo, el paciente deberá tomar la dosis omitida lo antes posible y continuar con la programación de administración diaria normal. Si el paciente omite una dosis y han transcurrido más de 8 horas desde la hora de toma usual, el paciente no deberá tomar la dosis omitida y deberá reanudar la programación de administración usual al siguiente día.

Si el paciente vomita después de tomar la dosis, no deberá tomar una dosis adicional en ese día. El paciente deberá tomar la siguiente dosis prescrita a la hora usual.

Evaluación del riesgo de síndrome de lisis tumoral

Venetoclax puede causar una reducción tumoral rápida y por lo tanto conlleva un riesgo de SLT en la fase de aumento progresivo de 5 semanas inicial. Los cambios de





los electrolitos que son concordantes con SLT y requieren un manejo oportuno pueden presentarse 6-8 horas después de la primera dosis de Venetoclax y con cada incremento de la dosis.

El riesgo de SLT es un continuo que se basa en múltiples factores incluyendo las comorbilidades. Los pacientes con carga tumoral alta (por ejemplo, cualquier ganglio linfático con un diámetro ≥ 5 cm o un conteo absoluto de linfocitos [ALC] elevado [$\geq 25 \times 10^9/L$]) están en mayor riesgo de presentar SLT al iniciar terapia con Venetoclax. La reducción de la función renal (depuración de creatinina [CrCl] < 80 ml/min) incrementa adicionalmente el riesgo. El riesgo puede reducirse conforme la carga tumoral disminuye con el tratamiento con Venetoclax.

Lleve a cabo evaluaciones de la carga tumoral que incluyan una evaluación radiográfica (por ejemplo, una tomografía computarizada). Evalúe la química sanguínea (potasio, ácido úrico, fósforo, calcio y creatinina) en todos los pacientes y corrija las anormalidades preexistentes antes del inicio del tratamiento con Venetoclax.

Profilaxis para el síndrome de lisis tumoral

Siga las medidas profilácticas que se señalan a continuación. Utilice medidas más intensivas (incluyendo la hospitalización) conforme el riesgo global se incrementa:

- **Hidratación:** Asegúrese de que haya una hidratación adecuada antes de iniciar la terapia con Venetoclax y durante toda la fase de aumento progresivo, en especial en el primer día de administración de cada dosis aumentada. Administre líquidos intravenosos según esté indicado con base en el riesgo global de SLT o en el caso de aquellos pacientes que no puedan mantener una hidratación oral adecuada.
- **Agentes antihiperuricémicos:** Administre agentes que reduzcan el ácido úrico (por ejemplo, alopurinol) a aquellos pacientes que tengan niveles altos de ácido úrico o estén en riesgo de presentar SLT. Comience 2-3 días antes del inicio de la administración de Venetoclax y considere la continuación durante toda la fase de aumento progresivo.
- **Evaluaciones de laboratorio:**
 - **Antes de iniciar la administración:** Para todos los pacientes, evalúe las químicas sanguíneas antes de iniciar la administración de Venetoclax para valorar la función renal y corregir las anormalidades preexistentes. Reevalúe las químicas sanguíneas antes de iniciar la administración de cada dosis aumentada subsecuente de Venetoclax.





- Después de iniciar la administración: Para los pacientes que estén en riesgo de presentar SLT, monitoree las químicas sanguíneas 6-8 horas y 24 horas después de iniciar la administración de Venetoclax. Corrija las anomalías de los electrolitos de manera oportuna. No administre la siguiente dosis sino hasta que se hayan evaluado los resultados de química sanguínea de la muestra obtenida tras 24 horas. Siga la misma programación de monitoreo al iniciar la administración de la dosis de 50 mg y, en el caso de los pacientes que continúen estando en riesgo, al iniciar la administración de cada dosis aumentada subsecuente.
- Hospitalización: Con base en la evaluación del médico, algunos pacientes (especialmente aquellos que estén en mayor riesgo de presentar SLT) podrían necesitar ser hospitalizados en el día de administración de la primera dosis de Venetoclax para una profilaxis y un monitoreo más intensivos durante las primeras 24 horas. Considere la hospitalización para los subsecuentes aumentos de la dosis con base en la reevaluación del riesgo.

Modificaciones de la dosis con base en toxicidades

Podría ser necesario interrumpir la administración y/o reducir la dosis. En el caso de los pacientes que hayan tenido una interrupción de más de 1 semana durante las primeras 5 semanas (fase de aumento progresivo) o una interrupción de más de 2 semanas después de haber completado la fase de aumento progresivo, reevalúe el riesgo de SLT para determinar si es necesario reiniciar con una dosis reducida (por ejemplo, volviendo algunos niveles atrás en la programación de aumento progresivo de la dosis o regresando al principio de ésta).

Modificación de la dosis a causa de SLT

Si un paciente experimenta cambios de la química sanguínea que sugieran SLT, no administre la dosis de Venetoclax del siguiente día. Si los cambios se resuelven dentro de las 24-48 horas posteriores a la última dosis, reanude el tratamiento con Venetoclax con la misma dosis.

En el caso de los eventos de SLT clínico o de los cambios de la química sanguínea que requieran más de 48 horas para resolverse, reanude el tratamiento con una dosis reducida. Al reanudar el tratamiento con Venetoclax después de una interrupción debida a SLT, siga las instrucciones de Profilaxis para el síndrome de lisis tumoral.

Modificación de la dosis a causa de otras toxicidades

Suspenda el tratamiento con Venetoclax de presentarse cualquier toxicidad no hematológica de grado 3 o 4, neutropenia de grado 3 con infección o fiebre o toxicidades hematológicas de grado 4 (excepto linfopenia). Para reducir los riesgos de





infección asociados con la neutropenia es posible administrar factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) con Venetoclax si ello está indicado clínicamente. Una vez que la toxicidad se haya resuelto volviendo a un grado 1 o al nivel basal, la terapia con Venetoclax puede reanudarse en la misma dosis.

Si la toxicidad vuelve a presentarse, y para cualesquiera ocurrencias subsecuentes, siga las pautas de reducción de la dosis que aparecen en la Tabla 2 al reanudar el tratamiento con Venetoclax después de la resolución. Podría aplicarse una reducción más grande de la dosis a discreción del médico.

En el caso de aquellos pacientes que necesiten que la dosis se reduzca a menos de 100 mg durante más de 2 semanas, considere la discontinuación de Venetoclax.

Tabla 2. Reducción de la dosis a causa de toxicidad durante el tratamiento con Venetoclax

Dosis al momento de la interrupción, mg	Dosis al reiniciar, mg ^a
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10

^a Continúe con la dosis reducida durante 1 semana antes de incrementar la dosis.

Modificaciones de la dosis para uso con inhibidores de CYP3A

El uso concomitante de Venetoclax con inhibidores potentes o moderados de CYP3A incrementa la exposición a Venetoclax y podría elevar el riesgo de SLT al iniciar la administración y durante la fase de aumento progresivo. El uso concomitante de Venetoclax con inhibidores potentes de CYP3A está contraindicado al inicio de la administración y durante la fase de aumento progresivo.

Evite el uso concomitante de Venetoclax con inhibidores moderados de CYP3A al iniciar la administración y durante la fase de aumento progresivo. Considere





tratamientos alternativos. Si es necesario usar un inhibidor moderado de CYP3A, reduzca en al menos 50% la dosis inicial y las dosis de la fase de aumento progresivo de Venetoclax. Monitoree más atentamente a los pacientes en busca de signos de toxicidades.

En el caso de los pacientes que hayan completado la fase de aumento progresivo y estén con una dosis diaria estable de Venetoclax, reduzca la dosis de Venetoclax en al menos 50% cuando se le utilice en forma concomitante con inhibidores moderados de CYP3A y en al menos 75% cuando se le utilice en forma concomitante con inhibidores potentes de CYP3A. Monitoree más atentamente a los pacientes en busca de signos de toxicidades. Restablezca la dosis de Venetoclax que era utilizada antes de iniciar la administración del inhibidor de CYP3A 2 a 3 días después de la discontinuación del inhibidor.

Condición de venta:
Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018007498 emitido mediante Acta No. 04 de 2018, numeral 3.1.1.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Versión CCDS-v.04961217
- Información para prescribir Versión CCDS-v.04961217

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 04 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 10mg Venetoclax

Cada tableta recubierta contiene 50mg Venetoclax

Cada tableta recubierta contiene 100mg Venetoclax





Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

Venclexta™ está indicado en combinación con rituximab para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (CLL) que han recibido cuando menos una terapia previa

Contraindicaciones:

El uso concomitante de Venetoclax con inhibidores potentes de CYP3A está contraindicado al iniciar la administración y durante la fase de aumento progresivo

Precauciones y advertencias:

Síndrome de lisis tumoral

Se ha presentado SLT incluyendo eventos fatales en pacientes con CLL previamente tratada que han tenido carga tumoral alta y han sido tratados con Venetoclax.

Venetoclax puede causar una reducción tumoral rápida y por lo tanto conlleva un riesgo de SLT en la fase de aumento progresivo de 5 semanas inicial. Los cambios de los electrolitos que son concordantes con SLT y requieren un manejo oportuno pueden presentarse 6-8 horas después de la primera dosis de Venetoclax y con cada incremento de la dosis.

El riesgo de SLT es un continuo que se basa en múltiples factores incluyendo las comorbilidades. Los pacientes con carga tumoral alta (por ejemplo, cualquier ganglio linfático con un diámetro ≥ 5 cm o un ALC $\geq 25 \times 10^9/L$) están en mayor riesgo de presentar SLT al iniciar terapia con Venetoclax. La reducción de la función renal ($CrCl < 80$ ml/min) incrementa adicionalmente el riesgo. Se deberá evaluar el riesgo de los pacientes y éstos deberán recibir profilaxis apropiada para el SLT incluyendo hidratación y antihiperuricémicos. Monitoree las químicas sanguíneas y maneje las anomalías de manera oportuna. Interrumpa la administración si ello es necesario. Emplee medidas más intensivas (hidratación intravenosa, monitoreo frecuente, hospitalización) conforme aumente el riesgo global.

El uso concomitante de Venetoclax con inhibidores potentes o moderados de CYP3A incrementa la exposición a Venetoclax y podría elevar el riesgo de SLT





al iniciar la administración y durante la fase de aumento progresivo. Los inhibidores de P-gp también pueden incrementar la exposición a venetoclax.

Neutropenia

Se ha presentado neutropenia de Grado 3 o 4 en pacientes que han sido tratados con Venetoclax en el estudio de combinación con rituximab (GO28667/MURANO). Monitoree los conteos sanguíneos completos a lo largo del periodo de tratamiento. Para la neutropenia severa se recomienda interrumpir la administración o reducir la dosis. Considere el uso de medidas de apoyo (incluyendo antimicrobianos) de haber cualquier signo de infección, así como el uso de factores de crecimiento (por ejemplo, G-CSF).

Inmunización

La seguridad y la eficacia de la inmunización con vacunas vivas atenuadas durante (o después de) la terapia con Venetoclax no han sido estudiadas. No se deberán administrar vacunas vivas durante el tratamiento con Venetoclax, ni tampoco después del tratamiento mientras no haya habido recuperación de las células B.

Reacciones adversas:

Experiencia en estudios clínicos

MURANO (GO28667)

La seguridad de Venetoclax en combinación con rituximab comparada con la de bendamustina en combinación con rituximab fue evaluada en un estudio de fase 3 abierto (sin enmascaramiento) y aleatorizado en pacientes con CLL que habían recibido al menos una terapia previa. Los detalles del tratamiento del estudio se describen en la sección “Estudios clínicos”. Al momento del análisis de los datos la duración mediana de la exposición era de 22 meses en el brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab en comparación con 6 meses en el brazo de tratamiento con bendamustina + rituximab.

Se presentó discontinuación debida a eventos adversos en 16% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. Se presentaron reducciones de la dosis debidas a eventos adversos en 15% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. Se presentaron interrupciones de la administración a causa de eventos adversos en 71% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. La reacción adversa causante de la modificación de la dosis de venetoclax que fue reportada con mayor frecuencia fue la de neutropenia.



La Tabla 3 presenta las reacciones adversas reportadas en el estudio MURANO.

Tabla 3. Resumen de las reacciones adversas reportadas con incidencia de $\geq 10\%$ y cuya incidencia en los pacientes tratados con Venetoclax más rituximab fue $\geq 5\%$ más alta (todos los grados) o $\geq 2\%$ más alta (Grado 3 o 4) que en los tratados con bendamustina más rituximab

Reacción adversa por sistema corporal	Venetoclax+ rituximab (N = 194)	Bendamustina + rituximab (N = 188)		
	Todos los grados % (Frecuencia)	Grado 3 o 4 %	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático				
Neutropenia	61 (Muy frecuente)	58	44	39
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	40 (Muy frecuente)	3	17	1
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior	22 (Muy frecuente)	2	15	1
Trastornos metabólicos y de la nutrición				
Síndrome de lisis tumoral	3 (Frecuente)	3	1	1

Con base en el perfil de seguridad existente de Venetoclax, otras reacciones medicamentosas adversas (de todos los grados) reportadas en el brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab de MURANO son las siguientes:

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: anemia (16%), neutropenia febril (4%), linfopenia (0%; considerada una reacción adversa basada en el mecanismo de acción)

Trastornos gastrointestinales: náuseas (21%), estreñimiento (14%), vómito (8%)

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: fatiga (18%)

Infecciones e infestaciones: neumonía (9%), infecciones del tracto urinario (6%)



Investigaciones: incremento de la creatinina en la sangre (3%), Trastornos metabólicos y de la nutrición: hiperpotasemia (6%), hiperfosfatemia (5%), hiperuricemia (4%), hipocalcemia (2%)

Durante el tratamiento con Venetoclax como agente único después de haber sido completado el tratamiento combinado con venetoclax + rituximab, las reacciones adversas de todos los grados reportadas con mayor frecuencia (en $\geq 10\%$ de los pacientes) fueron diarrea (19%), neutropenia (14%) e infección del tracto respiratorio superior (12%); la reacción adversa de Grado 3 o 4 reportada con mayor frecuencia (en $\geq 2\%$ de los pacientes) fue la de neutropenia (11%).

Reacciones adversas importantes

Síndrome de lisis tumoral

El SLT es un riesgo importante identificado al iniciar la administración de Venetoclax.

En los estudios de búsqueda de dosis de fase 1 iniciales, los cuales tuvieron una fase de aumento progresivo más corta (2-3 semanas) y una dosis inicial más alta, la incidencia de SLT fue de 13% (10/77; 5 eventos de SLT de laboratorio y 5 de SLT clínico) incluyendo 2 eventos fatales y 3 eventos de insuficiencia renal aguda (uno de los cuales requirió diálisis).

El riesgo de SLT se redujo después de la revisión del régimen de dosificación y de una modificación para incorporar medidas profilácticas y de monitoreo. En los estudios clínicos con venetoclax, los pacientes que presentaban cualquier ganglio linfático mensurable de ≥ 10 cm o que presentaban tanto un ALC $\geq 25 \times 10^9/L$ como cualquier ganglio linfático mensurable de ≥ 5 cm fueron hospitalizados para posibilitar una hidratación y un monitoreo más intensivos en el primer día de administración de las dosis de 20 mg y 50 mg durante la fase de aumento progresivo.

MURANO

En el estudio abierto aleatorizado de fase 3 (MURANO) la incidencia de SLT fue de 3% (6/194) en los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. Después de que 77 de 389 pacientes hubieron sido enrolados en el estudio, el protocolo fue enmendado para incluir las medidas de profilaxis para SLT y monitoreo que se describen en la sección “Posología y administración”. Todos los eventos de SLT ocurrieron durante la fase de aumento progresivo de Venetoclax y se resolvieron dentro de un plazo de 2 días. Los 6 pacientes completaron la fase de aumento progresivo y alcanzaron la dosis diaria recomendada de 400 mg de [venetoclax]. No se observó SLT clínico en los pacientes que siguieron la





programación de administración con aumento progresivo de 5 semanas actual y recibieron la aplicación de las medidas de profilaxis para SLT y monitoreo que se describen en la sección “Posología y administración”. Las tasas de anomalías de laboratorio relevantes para el SLT de Grado ≥ 3 fueron las siguientes: 1% para la hiperpotasemia, 1% para la hiperfosfatemia y 1% para la hiperuricemia.

Neutropenia

MURANO

La neutropenia es un riesgo identificado con el tratamiento con Venetoclax.

En el estudio MURANO se reportó neutropenia (de todos los grados) en 61% de los pacientes del brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab. Un 43% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab experimentó interrupción de la administración y un 3% de los pacientes discontinuó la terapia con venetoclax a causa de neutropenia. Se reportó neutropenia de Grado 3 en 32% de los pacientes y neutropenia de Grado 4 en 26% de los pacientes. La duración mediana de la neutropenia de Grado 3 o 4 fue de 8 días (rango: 1-712 días). Las complicaciones clínicas de la neutropenia incluyendo neutropenia febril, infecciones de Grado ≥ 3 e infecciones serias se presentaron con menor frecuencia en los pacientes del brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab en comparación con las tasas reportadas en los pacientes tratados con bendamustina + rituximab: neutropenia febril, 4% vs. 10%; infecciones de Grado ≥ 3 , 18% vs. 23%; infecciones serias, 21% vs. 24%.

Interacciones:

Efecto de otros fármacos sobre Venetoclax

Venetoclax es metabolizado predominantemente por CYP3A4.

Inhibidores de CYP3A

La administración concomitante de ketoconazol, un inhibidor potente de CYP3A, P-gp y BCRP, incrementó la C_{max} de venetoclax 2.3 veces y su AUC_{∞} 6.4 veces. El uso concomitante de Venetoclax con inhibidores potentes de CYP3A (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina o ritonavir) está contraindicado al iniciar la administración y durante la fase de aumento progresivo.

Evite el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP3A (por ejemplo, ciprofloxacino, diltiazem, eritromicina, fluconazol o verapamilo) con Venetoclax al iniciar la administración y durante la fase de aumento progresivo. Considere





tratamientos alternativos. Si es necesario usar un inhibidor moderado de CYP3A, reduzca en al menos 50% la dosis inicial y las dosis de la fase de aumento progresivo de Venetoclax. Monitoree más atentamente a los pacientes en busca de signos de toxicidades de Venetoclax.

Evite los productos de toronja, las naranjas de Sevilla y la carambola (“fruta estrella”) durante el tratamiento con Venetoclax ya que dichos frutos contienen inhibidores de CYP3A.

En el caso de los pacientes que hayan completado la fase de aumento progresivo y estén con una dosis diaria estable de Venetoclax, reduzca la dosis de Venetoclax en al menos 50% cuando se le utilice en forma concomitante con inhibidores moderados de CYP3A y en al menos 75% cuando se le utilice en forma concomitante con inhibidores potentes de CYP3A. Restablezca la dosis de Venetoclax que era utilizada antes de iniciar la administración del inhibidor de CYP3A 2 a 3 días después de la discontinuación del inhibidor.

Inhibidores de OATP1B1/1B3 y P-gp

La administración concomitante de una dosis única de rifampina, un inhibidor de OATP1B1/1B3 y P-gp, incrementó la C_{max} de venetoclax en 106% y su AUC_{∞} en 78%.

Evite el uso concomitante de venetoclax con inhibidores de P-gp al iniciar la administración y durante la fase de aumento progresivo; si es necesario usar un inhibidor de P-gp, monitoree atentamente al paciente en busca de signos de toxicidades.

Inductores de CYP3A

La administración concomitante una vez al día de rifampina, un inductor potente de CYP3A, redujo la C_{max} de venetoclax en 42% y su AUC_{∞} en 71%. Evite el uso concomitante de Venetoclax con inductores potentes de CYP3A (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, rifampina o hierba de San Juan) o con inductores moderados de CYP3A (por ejemplo, bosentán, efavirenz, etravirina, modafinilo o nafcilina). Considere tratamientos alternativos que produzcan menor inducción de CYP3A.

Azitromicina

La administración concomitante de venetoclax con azitromicina redujo la C_{max} y el AUC_{∞} de venetoclax en 25% a 35%. No se necesita un ajuste de la dosis cuando venetoclax es administrado de manera concomitante con azitromicina.



Efectos de Venetoclax sobre otros fármacos

Warfarina

En un estudio de interacción fármaco-fármaco en voluntarios sanos, la administración de una dosis única de venetoclax con warfarina causó un incremento de 18% a 28% de la C_{max} y el AUC_{∞} de la R-warfarina y la S-warfarina. Puesto que venetoclax no fue administrado hasta alcanzar el estado estacionario, se recomienda que la razón normalizada internacional (INR) sea monitoreada atentamente en los pacientes que reciban warfarina.

Sustratos de P-gp

La administración de una dosis única de 100 mg de venetoclax con digoxina produjo un incremento de 35% de la C_{max} de digoxina y un incremento de 9% de su AUC_{∞} . Por lo tanto, la administración concomitante de sustratos de P-gp que tengan un índice terapéutico estrecho (por ejemplo, digoxina, everolimus y sirolimus) con Venetoclax deberá evitarse. Si es necesario usar un sustrato de P-gp con un índice terapéutico estrecho, éste deberá tomarse al menos 6 horas antes de la toma de Venetoclax.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Régimen posológico recomendado

Indique a los pacientes que tomen las tabletas de Venetoclax junto con alimentos y agua aproximadamente a la misma hora todos los días. Las tabletas de Venetoclax deberán tragarse enteras y no deberán ser masticadas, aplastadas o trituradas antes de ser tragadas.

Programación de aumento progresivo de la dosis de Venetoclax

La dosis inicial de Venetoclax es de 20 mg una vez al día durante 7 días. La dosis de Venetoclax debe ser administrada acorde a una programación de aumento progresivo semanal hasta alcanzar la dosis diaria de 400 mg al cabo de un periodo de 5 semanas tal como se muestra en la Tabla 1. La programación de administración con aumento progresivo de 5 semanas está diseñada para reducir gradualmente la carga tumoral (reducción de la masa) y para reducir el riesgo de síndrome de lisis tumoral (SLT).

Tabla 1. Programación de administración para la fase de aumento progresivo.



Semana	Dosis diaria de venetoclax
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5	400 mg

Venetoclax en combinación con rituximab

Inicie la administración de rituximab después de que el paciente haya completado la programación de aumento progresivo de la dosis de Venetoclax (vea la Tabla 1) y haya recibido la dosis de 400 mg de Venetoclax durante 7 días. Consulte la información de prescripción de rituximab para obtener instrucciones de dosificación, ajustes de dosis y otros medicamentos concomitantes que puedan ser necesarios.

Los pacientes deberán continuar con Venetoclax en dosis de 400 mg una vez al día durante 24 meses a partir del Día 1 del Ciclo 1 de rituximab.

Dosis omitidas

Si el paciente omite una dosis de Venetoclax y han transcurrido menos de 8 horas desde la hora a la cual suele tomarlo, el paciente deberá tomar la dosis omitida lo antes posible y continuar con la programación de administración diaria normal. Si el paciente omite una dosis y han transcurrido más de 8 horas desde la hora de toma usual, el paciente no deberá tomar la dosis omitida y deberá reanudar la programación de administración usual al siguiente día.

Si el paciente vomita después de tomar la dosis, no deberá tomar una dosis adicional en ese día. El paciente deberá tomar la siguiente dosis prescrita a la hora usual.

Evaluación del riesgo de síndrome de lisis tumoral

Venetoclax puede causar una reducción tumoral rápida y por lo tanto conlleva un riesgo de SLT en la fase de aumento progresivo de 5 semanas inicial. Los cambios de los electrolitos que son concordantes con SLT y requieren un manejo oportuno pueden presentarse 6-8 horas después de la primera dosis de Venetoclax y con cada incremento de la dosis.





El riesgo de SLT es un continuo que se basa en múltiples factores incluyendo las comorbilidades. Los pacientes con carga tumoral alta (por ejemplo, cualquier ganglio linfático con un diámetro ≥ 5 cm o un conteo absoluto de linfocitos [ALC] elevado [$\geq 25 \times 10^9/L$]) están en mayor riesgo de presentar SLT al iniciar terapia con Venetoclax. La reducción de la función renal (depuración de creatinina [CrCl] < 80 ml/min) incrementa adicionalmente el riesgo. El riesgo puede reducirse conforme la carga tumoral disminuye con el tratamiento con Venetoclax.

Lleve a cabo evaluaciones de la carga tumoral que incluyan una evaluación radiográfica (por ejemplo, una tomografía computarizada). Evalúe la química sanguínea (potasio, ácido úrico, fósforo, calcio y creatinina) en todos los pacientes y corrija las anomalías preexistentes antes del inicio del tratamiento con Venetoclax.

Profilaxis para el síndrome de lisis tumoral

Siga las medidas profilácticas que se señalan a continuación. Utilice medidas más intensivas (incluyendo la hospitalización) conforme el riesgo global se incrementa:

- **Hidratación:** Asegúrese de que haya una hidratación adecuada antes de iniciar la terapia con Venetoclax y durante toda la fase de aumento progresivo, en especial en el primer día de administración de cada dosis aumentada. Administre líquidos intravenosos según esté indicado con base en el riesgo global de SLT o en el caso de aquellos pacientes que no puedan mantener una hidratación oral adecuada.
- **Agentes antihiperuricémicos:** Administre agentes que reduzcan el ácido úrico (por ejemplo, alopurinol) a aquellos pacientes que tengan niveles altos de ácido úrico o estén en riesgo de presentar SLT. Comience 2-3 días antes del inicio de la administración de Venetoclax y considere la continuación durante toda la fase de aumento progresivo.
- **Evaluaciones de laboratorio:**
 - **Antes de iniciar la administración:** Para todos los pacientes, evalúe las químicas sanguíneas antes de iniciar la administración de Venetoclax para valorar la función renal y corregir las anomalías preexistentes. Reevalúe las químicas sanguíneas antes de iniciar la administración de cada dosis aumentada subsecuente de Venetoclax.
 - **Después de iniciar la administración:** Para los pacientes que estén en riesgo de presentar SLT, monitoree las químicas sanguíneas 6-8 horas y 24 horas después de iniciar la administración de Venetoclax. Corrija las





anormalidades de los electrolitos de manera oportuna. No administre la siguiente dosis sino hasta que se hayan evaluado los resultados de química sanguínea de la muestra obtenida tras 24 horas. Siga la misma programación de monitoreo al iniciar la administración de la dosis de 50 mg y, en el caso de los pacientes que continúen estando en riesgo, al iniciar la administración de cada dosis aumentada subsecuente.

- **Hospitalización:** Con base en la evaluación del médico, algunos pacientes (especialmente aquellos que estén en mayor riesgo de presentar SLT) podrían necesitar ser hospitalizados en el día de administración de la primera dosis de Venetoclax para una profilaxis y un monitoreo más intensivos durante las primeras 24 horas. Considere la hospitalización para los subsecuentes aumentos de la dosis con base en la reevaluación del riesgo.

Modificaciones de la dosis con base en toxicidades

Podría ser necesario interrumpir la administración y/o reducir la dosis. En el caso de los pacientes que hayan tenido una interrupción de más de 1 semana durante las primeras 5 semanas (fase de aumento progresivo) o una interrupción de más de 2 semanas después de haber completado la fase de aumento progresivo, reevalúe el riesgo de SLT para determinar si es necesario reiniciar con una dosis reducida (por ejemplo, volviendo algunos niveles atrás en la programación de aumento progresivo de la dosis o regresando al principio de ésta).

Modificación de la dosis a causa de SLT

Si un paciente experimenta cambios de la química sanguínea que sugieran SLT, no administre la dosis de Venetoclax del siguiente día. Si los cambios se resuelven dentro de las 24-48 horas posteriores a la última dosis, reanude el tratamiento con Venetoclax con la misma dosis.

En el caso de los eventos de SLT clínico o de los cambios de la química sanguínea que requieran más de 48 horas para resolverse, reanude el tratamiento con una dosis reducida. Al reanudar el tratamiento con Venetoclax después de una interrupción debida a SLT, siga las instrucciones de Profilaxis para el síndrome de lisis tumoral.

Modificación de la dosis a causa de otras toxicidades

Suspenda el tratamiento con Venetoclax de presentarse cualquier toxicidad no hematológica de grado 3 o 4, neutropenia de grado 3 con infección o fiebre o toxicidades hematológicas de grado 4 (excepto linfopenia). Para reducir los





riesgos de infección asociados con la neutropenia es posible administrar factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) con Venetoclax si ello está indicado clínicamente. Una vez que la toxicidad se haya resuelto volviendo a un grado 1 o al nivel basal, la terapia con Venetoclax puede reanudarse en la misma dosis.

Si la toxicidad vuelve a presentarse, y para cualesquiera ocurrencias subsecuentes, siga las pautas de reducción de la dosis que aparecen en la Tabla 2 al reanudar el tratamiento con Venetoclax después de la resolución. Podría aplicarse una reducción más grande de la dosis a discreción del médico.

En el caso de aquellos pacientes que necesiten que la dosis se reduzca a menos de 100 mg durante más de 2 semanas, considere la discontinuación de Venetoclax.

Tabla 2. Reducción de la dosis a causa de toxicidad durante el tratamiento con Venetoclax

Dosis al momento de la interrupción, mg	Dosis al reiniciar, mg ^a
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10

^a Continúe con la dosis reducida durante 1 semana antes de incrementar la dosis.

Modificaciones de la dosis para uso con inhibidores de CYP3A

El uso concomitante de Venetoclax con inhibidores potentes o moderados de CYP3A incrementa la exposición a Venetoclax y podría elevar el riesgo de SLT al iniciar la administración y durante la fase de aumento progresivo. El uso concomitante de Venetoclax con inhibidores potentes de CYP3A está contraindicado al inicio de la administración y durante la fase de aumento progresivo.





Evite el uso concomitante de Venetoclax con inhibidores moderados de CYP3A al iniciar la administración y durante la fase de aumento progresivo. Considere tratamientos alternativos. Si es necesario usar un inhibidor moderado de CYP3A, reduzca en al menos 50% la dosis inicial y las dosis de la fase de aumento progresivo de Venetoclax. Monitoree más atentamente a los pacientes en busca de signos de toxicidades.

En el caso de los pacientes que hayan completado la fase de aumento progresivo y estén con una dosis diaria estable de Venetoclax, reduzca la dosis de Venetoclax en al menos 50% cuando se le utilice en forma concomitante con inhibidores moderados de CYP3A y en al menos 75% cuando se le utilice en forma concomitante con inhibidores potentes de CYP3A. Monitoree más atentamente a los pacientes en busca de signos de toxicidades. Restablezca la dosis de Venetoclax que era utilizada antes de iniciar la administración del inhibidor de CYP3A 2 a 3 días después de la discontinuación del inhibidor.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

Así mismo, la Sala recomienda la protección de la información no divulgada para el producto de la referencia a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo venetoclax es una nueva entidad química y el interesado demostró ante la Dirección de medicamentos y productos biológicos haber incurrido en un esfuerzo considerable en el desarrollo del producto.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión CCDS-v.04961217 y la información para prescribir versión CCDS-v.04961217.

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





3.2 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.2.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.2.1.1 L-GLUTAMINA POLVO PARA RECONSTITUIR

Expediente : 20135030
 Radicado : 2017147937 / 20181053780 / 20181158410
 Fecha : 08/08/2018
 Interesado : MPR Moreno Advisors S.A.S.
 Fabricante : Emmaus Medica, INC

Composición: Cada 100g contienen 100g L-Glutamina

Forma Farmacéutica: Polvo Para Reconstituir

Indicaciones: Reducir las complicaciones agudas de la anemia falciforme en adultos y niños en pacientes de 5 años de edad o mayores

Contraindicaciones: No existen datos

Precauciones y Advertencias: No existen datos

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia > 10%) son estreñimiento, náusea, dolor de cabeza, dolor abdominal, tos, dolor en las extremidades, dolor en la espalda y dolor en el pecho.

Interacciones:

No existen datos

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Peso en Kilogramos (Kg)	Peso en Libras (lb)	Por dosis en gramos (g)	Por día en gramos (g)	Paquetes por dosis	Paquetes por día
Menos de 30	Menos de 66	5	10	1	2

Acta No. 15 de 2018 SEMNNIMB

Página 29 de 67

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Entre 30 a 65	Entre 66 a 143	10	20	2	4
Mayor a 65	Mayor a 143	15	30	3	6

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora Recurso de Reposición con el fin de que se reponga No 2018029381 en el sentido de conceder la solicitud de evaluación farmacológica del producto Glutamina 100g y no de Hidroxiurea como equivocadamente se hizo.

Así las cosas, se reitera que la Comisión Revisora del INVIMA analizó los estudios clínicos bajo la base de que lo solicitado correspondía a la aprobación de la evaluación farmacológica del producto hidroxiurea y bien diferente al de la L-GLUTAMINA 100g que fue objeto de análisis posteriormente.

Por lo anterior, debería la Comisión Revisora del INVIMA, analizar nuevamente la información referente a estudios clínicos presentados, para concluir que en efecto la Glutamina 100g reduce el dolor, independientemente del consumo de la hidroxiurea.

En cuanto a los efectos adversos, se deberá tener en cuenta que los evidenciados, son los mismos que presentaron al grupo que consumió placebo, luego entonces no es correcto concluir que los efectos adversos se debieron única y exclusivamente al consumo de Glutamina 100g.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara al interesado que el concepto del Acta No. 07 SEMNNIMB de 2018, numeral 3.2.1.2., se refería a explicar si la disminución de las crisis encontradas en el estudio se presentaron más en el subgrupo que recibió L-glutamina+Hidroxiurea o en el subgrupo que recibió solo L-glutamina, inquietud que se resuelve con la información publicada N ENGL J MED 379;3 NEJM.ORG JULY, 2018. Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición: Cada 100g contienen 100 g L-Glutamina

Forma Farmacéutica: Polvo Para Reconstituir





Indicaciones: Reducir las complicaciones agudas de la anemia falciforme en adultos y niños en pacientes de 5 años de edad o mayores

Contraindicaciones: No existen datos

Precauciones y Advertencias: No existen datos

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia > 10%) son estreñimiento, náusea, dolor de cabeza, dolor abdominal, tos, dolor en las extremidades, dolor en la espalda y dolor en el pecho.

Interacciones:

No existen datos

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Peso en Kilogramos (Kg)	Peso en Libras (lb)	Por dosis en gramos (g)	Por día en gramos (g)	Paquetes por dosis	Paquetes por día
Menos de 30	Menos de 66	5	10	1	2
Entre 30 a 65	Entre 66 a 143	10	20	2	4
Mayor a 65	Mayor a 143	15	30	3	6

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.9.0.0.N50, para reducir las complicaciones agudas de la anemia falciforme

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





3.2.1.2 MEPSEVII®

Expediente : 20147214
 Radicado : 20181129139
 Fecha : 27/06/2018
 Interesado : Ultragenyx Colombia S.A.S
 Fabricante : Rentschler Biopharma SE (anteriormente Rentschler Biotechnologie GmbH)

Composición:

Cada mL de concentrado contiene 2 mg de vestronidasa alfa

Forma farmacéutica:

Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

Mepsevii® está indicado para el tratamiento de la mucopolisacaridosis VII (MPS VII; síndrome de Sly) en pacientes de cualquier edad.

Contraindicaciones:

Ninguna

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia:

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, con tratamientos de reposición enzimática como Mepsevii; por lo tanto, durante la administración de Mepsevii debe haber apoyo médico adecuado fácilmente asequible.

Debe evitarse realizar una infusión en pacientes que tengan una enfermedad respiratoria o febril aguda en ese momento.

Se recomienda administrar premedicación con antihistamínicos no sedantes (con o sin antipiréticos) entre 30 y 60 minutos antes del comienzo de la infusión (consulte la sección 4.2).

Es importante administrar Mepsevii conforme al esquema de tasas de infusión recomendadas (consulte la tabla 2 en la sección 6.6).

Si se presentan reacciones de hipersensibilidad intensas, suspenda de inmediato la infusión de Mepsevii e instaure un tratamiento adecuado. El manejo de las reacciones de hipersensibilidad deberá basarse en el grado de intensidad de la reacción e incluir la interrupción temporal o permanente de la infusión y/o la administración de otros antihistamínicos, antipiréticos y/o corticoesteroides en el caso de reacciones de leves





a moderadas. Considere administrar una infusión rápida de solución salina en caso de hipotensión y oxígeno en caso de hipoxia. Debe observarse a los pacientes durante un mínimo de 60 minutos después de finalizada la infusión de Mepsevii.

Informe a los pacientes de los signos y síntomas de las reacciones de hipersensibilidad e indíqueles que busquen atención médica de inmediato si llegan a presentarlos. Sopesese los riesgos y beneficios de readministrar Mepsevii tras una reacción de hipersensibilidad intensa.

Compresión de la médula espinal/cervical

La compresión de la médula espinal o cervical es una complicación conocida y grave de la MPS VII. Durante el tratamiento de reposición enzimática pueden producirse lesiones de la médula espinal a causa de la mejor movilidad del cuello y la columna vertebral. Deberá monitorearse a los pacientes con MPS VII que reciban Mepsevii para detectar signos y síntomas de compresión de la médula espinal o inestabilidad del cuello, tales como dolor del cuello o la espalda, debilidad de las extremidades, cambios en los reflejos o incontinencia urinaria y fecal. Deberá buscarse inmediatamente un tratamiento clínico adecuado.

Dieta restrictiva en sodio

Este medicamento contiene 39.4 mg de cloruro de sodio por vial y se administra en una solución de 9 mg/mL (0.9%) de cloruro de sodio para infusión (consulte la sección 6.6). Esto deberá tomarse en consideración durante la dilución del producto para los pacientes que lleven una dieta con control del sodio o para aquellos que padezcan insuficiencia cardíaca congestiva y tengan restricciones en la ingestión total de agua y sodio.

Reacciones adversas:

La evaluación de las reacciones adversas se basó en la exposición de 23 pacientes de 5 meses a 25 años de edad que participaron en 4 ensayos clínicos; los pacientes recibieron Mepsevii en dosis de hasta 4 mg/kg una vez cada 2 semanas durante un máximo de 132 semanas. Diecinueve de los pacientes eran menores de 18 años de edad.

Las reacciones adversas más frecuentes observadas en 4 ensayos clínicos de pacientes tratados con Mepsevii fueron: reacción anafilactoide (13%); urticaria (13%); hinchazón del lugar de la infusión* (13%); extravasación del lugar de la infusión (8.7%); prurito (8.7%); diarrea (8.7%), y exantema (8.7%). No hubo muertes ni suspensiones del tratamiento a causa de reacciones adversas a lo largo de hasta 3 años y 2 meses de duración del tratamiento.





*Dentro de la frecuencia de la hinchazón del lugar de la infusión se incluye una reacción adversa de hinchazón periférica, ya que el evento se clasificó como un problema con el catéter intravenoso.

Interacciones:

No se ha realizado ningún estudio de interacción. Vestronidase alfa es una proteína humana recombinante y su acción enzimática se lleva a cabo dentro del lisosoma; no se prevé que interactúe con ningún otro medicamento.

Vía de administración:

Infusión intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de Mepsevii es de 4 mg/kg de peso corporal, administrados por infusión intravenosa cada 2 semanas.

Para reducir a un mínimo el riesgo de que surjan reacciones de hipersensibilidad, debe administrarse un antihistamínico no sedante (con o sin un antipirético) entre 30 y 60 minutos antes del comienzo de la infusión. Debe evitarse realizar una infusión en pacientes que tengan una enfermedad respiratoria o febril aguda en ese momento

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 01 del 03/2018
- Información para prescribir versión 01 del 03/2018

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información del efecto del producto sobre la función en órganos y sistemas tales como corazón, hígado, bazo, pulmón y sistema nervioso. Igualmente, se solicita se allegue un análisis de la asociación entre los desenlaces de eficacia seleccionados y sus resultados con el beneficio clínico de los pacientes; y se explique por qué se agrega la variable fatiga para la medición de la escala de funcionalidad MDRI.





Adicionalmente, debe allegar información del perfil de seguridad en el tiempo ya que se presentan eventos adversos tales como anafilaxis y diarrea.

Así mismo, la sala considera que el interesado debe allegar información actualizada de los estudios en curso.

El interesado debe allegar información de la prevalencia de la enfermedad en Colombia.

En cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

3.2.2. MOLÉCULAS COMPETIDORAS (REGISTRO SANITARIO NUEVO)

3.2.2.1. MONONINE®

Expediente : 20138660
Radicado : 2017186330 / 20181154265
Fecha : 01/08/2018
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición:

- Cada vial contiene 500UI de Factor IX de coagulación humano (Proteína Total 1.5mg – 4.0mg)
- Cada vial contiene 1000UI de Factor IX de coagulación humano (Proteína Total 3.0mg – 8.0mg)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado y solvente para solución para inyección o infusión

Indicaciones: Mononine se elabora a partir de plasma humano (esta es la parte líquida de la sangre) y contiene factor IX de coagulación humano. Se utiliza para prevenir o detener el sangrado causado por la deficiencia congénita de factor IX (hemofilia B) en la sangre.

Contraindicaciones:





- Si es alérgico al factor IX de coagulación humano o a cualquiera de los otros componentes de este medicamento (indicado en la sección 6) o a la proteína de ratón. Informe a su médico si es alérgico a cualquier medicamento o alimento.
- Si tiene un riesgo alto de formación de coágulos sanguíneos (trombosis) o una probabilidad superior a la normal de que se le formen coágulos de sangre (coagulación intravascular diseminada)

Precauciones y advertencias:

Las reacciones alérgicas son posibles. Los primeros signos incluyen ronchas, erupción cutánea generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, caída de la presión arterial y anafilaxia (una reacción alérgica grave que causa dificultad grave para respirar o mareos). Si se presentan estos síntomas, debe dejar de usar el producto de inmediato y ponerse en contacto con el médico.

- Mononine contiene, como restos de un paso de purificación especial, trazas de proteína de ratón. Aunque las concentraciones de proteína de ratón son extremadamente bajas, la infusión de estas proteínas puede provocar reacciones alérgicas.
 - La formación de inhibidores (anticuerpos neutralizantes) del factor IX es una complicación conocida del tratamiento e indica que el tratamiento deja de funcionar. Si su sangrado no se controla con Mononine, informe de ello inmediatamente a su médico. Se le debe monitorear cuidadosamente para detectar el desarrollo de un inhibidor.
 - Existe el riesgo de un aumento en la formación de coágulos de sangre en un vaso sanguíneo (complicaciones tromboembólicas), especialmente:
 - si tiene una enfermedad hepática
 - si se le ha practicado una cirugía
 - en recién nacidos
 - si tiene factores de riesgo trombóticos adicionales p. ej., embarazo, anticonceptivos orales, obesidad, tabaquismo.
 - Si es una persona con factores de riesgo cardiovascular existentes, es posible que el tratamiento con el factor IX aumente el riesgo cardiovascular.
 - Si se requiere un dispositivo de acceso venoso central, se debe considerar el riesgo de complicaciones relacionadas con el catéter, incluyendo infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el sitio del catéter.
 - No hay datos de seguridad ni eficacia sobre el uso de la infusión continua en niños, especialmente se desconoce el potencial de desarrollo de inhibidores.
- Su médico considerará cuidadosamente el beneficio del tratamiento con Mononine frente al riesgo de estas complicaciones.

Seguridad viral





Cuando se fabrican medicamentos a partir de sangre o plasma humano, se implementan determinadas medidas para evitar la transmisión de infecciones a los pacientes. Estas incluyen

- Selección cuidadosa de los donantes de sangre y plasma para asegurarse de excluir a aquellas personas en riesgo de portar infecciones.
- La prueba de cada donación y de grupos de plasma para detectar signos de virus/infecciones.
- La inclusión de pasos en el procesamiento de la sangre o el plasma que puedan inactivar o eliminar virus.

A pesar de estas medidas, cuando se administren medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmitir infecciones no puede descartarse por completo. Esto también aplica a cualquier virus emergente o desconocido u otros tipos de infecciones.

Las medidas tomadas se consideran eficaces para los virus encapsulados, tal como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH, el virus del SIDA), virus de la hepatitis B y C (inflamación del hígado) y para los virus no encapsulados de la hepatitis A y parvovirus B19.

Es posible que el médico le recomiende vacunarse contra la hepatitis A y B si usted periódicamente/repetidamente recibe productos derivados de plasma humano (p. ej., factor IX).

Se recomienda encarecidamente que cada vez que reciba Mononine, registre en su diario de tratamiento la fecha de administración, el número de lote y el volumen inyectado.

Otros medicamentos y Mononine

- Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha recientemente tomado o podría tomar cualquier otro medicamento.
- El factor IX y el ácido aminocaproico-□ (un medicamento químico que detiene la descomposición de los coágulos sanguíneos) se pueden utilizar para tratar el sangrado de la boca, ya sea que este ocurra después de una lesión o después de una cirugía dental, tal como cuando le extraen un diente. Sin embargo, no hay mucha información sobre lo que sucede cuando se administran simultáneamente ácido aminocaproico-□ y Mononine.
- Mononine no se debe mezclar con otros medicamentos, diluyentes y disolventes, excepto aquellos que recomiende el fabricante





Reacciones adversas:

Como todos los medicamentos, este medicamento puede causar efectos secundarios, aunque no todo el mundo los desarrolle.

Si se presenta alguno de los siguientes efectos, comuníquese de inmediato con su médico o acuda al Departamento de Emergencias o al Centro de Hemofilia de su hospital más cercano:

una reacción alérgica repentina (tal como erupción cutánea o ronchas, comezón, hinchazón de la cara, los labios, la lengua u otras partes del cuerpo),

- falta de aire, sibilancias o dificultad para respirar,
- Agitación,
- Pérdida de efecto (sangrado continuo).

Otros efectos secundarios incluyen:

- Reacciones alérgicas, que pueden incluir:

- Quemazón y picazón, enrojecimiento e hinchazón de la vena en la que se administra la inyección o infusión
- Hinchazón de la cara, la garganta u otras partes del cuerpo, escalofríos, sofocos, erupción cutánea en todo el cuerpo, ronchas
- Dolor de cabeza
- Caída de la presión arterial, ansiedad, latido cardíaco más rápido, opresión en el pecho, sibilancias
- Cansancio (letargo)
- Sensación de estar enfermo/sentirse enfermo;
- Hormigueo

Estos efectos secundarios se han observado en raras ocasiones y en algunos casos progresan a reacciones alérgicas graves (anafilaxia), incluyendo choque (esto se ha asociado estrechamente con el desarrollo de inhibidores del factor IX).

- En raras ocasiones se ha informado fiebre.
- Muy raramente se ha reportado una forma especial de inflamación de los riñones (síndrome nefrótico) después del tratamiento de pacientes que sufren de inhibidores del factor IX. Estos pacientes también son conocidos por tener antecedentes de reacción alérgica.
- Existe un posible riesgo de aumento en la formación de coágulos sanguíneos lo que puede provocar un ataque al corazón (infarto de miocardio), coágulos de sangre en las piernas (trombosis venosa) y coágulos de sangre en los pulmones (embolia pulmonar) después de la administración de productos del factor IX. El uso de Mononine está raramente asociado con estos efectos secundarios.



- Muy rara vez podría desarrollar un inhibidor (anticuerpo neutralizante) del factor IX, en cuyo caso el factor IX ya no funcionará correctamente. Si esto sucede, se recomienda comunicarse con un centro especializado en hemofilia.

Efectos secundarios en niños y adolescentes

Se prevé que la frecuencia, el tipo y la intensidad de las reacciones adversas en niños sean similares a la de adultos.

Interacciones:

Otros medicamentos y Mononine

- Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha recientemente tomado o podría tomar cualquier otro medicamento.
- El factor IX y el ácido aminocaproico-□ (un medicamento químico que detiene la descomposición de los coágulos sanguíneos) se pueden utilizar para tratar el sangrado de la boca, ya sea que este ocurra después de una lesión o después de una cirugía dental, tal como cuando le extraen un diente. Sin embargo, no hay mucha información sobre lo que sucede cuando se administran simultáneamente ácido aminocaproico-□ y Mononine.
- Mononine no se debe mezclar con otros medicamentos, diluyentes y disolventes, excepto aquellos que recomiende el fabricante

Embarazo, lactancia y fertilidad

- Si está embarazada o amamantando, piensa que podría estar embarazada o planeando quedar embarazada, pida a su médico o farmacéutico consejo antes de tomar este medicamento.
- Durante el embarazo y la lactancia, Mononine se debe administrar solamente si es claramente necesario.
- No se dispone de datos sobre la fertilidad.

Manejo y uso de máquinas

Mononine no tiene ninguna influencia sobre la capacidad de manejar y usar máquinas.

Información importante sobre algunos de los componentes de Mononine

Una dosis estándar de 2000 UI de Mononine contiene hasta 30,36 mg de sodio. Por favor, tenga esto en cuenta si está en una dieta con control de sodio.

Vía de administración:

Intravenosa





Dosificación y Grupo etario:

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de factor IX, de la localización e importancia de la hemorragia y del cuadro clínico del paciente.

El número de unidades de factor IX administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), en relación con el estándar de la Organización mundial de la Salud (OMS) vigente para concentrados de factor IX. La actividad plasmática de factor IX se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (en relación con un Estándar Internacional para el factor IX en plasma).

La actividad de una Unidad Internacional (UI) de factor IX es equivalente a la cantidad de factor IX contenido en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis necesaria de factor IX se basa en la observación empírica de que 1 UI de factor IX por kilogramo de peso corporal incrementa la actividad plasmática de factor IX aproximadamente en un 1% sobre la actividad normal. La dosis requerida se determina mediante la fórmula siguiente:

$$\text{Unidades requeridas} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado de factor IX [\% o UI/dL]} \times 1.0$$

La dosis, el método y la frecuencia de administración se establecerán siempre en función de la efectividad clínica observada en cada caso.

En los siguientes episodios hemorrágicos, la actividad de factor IX no deberá ser inferior al nivel plasmático de actividad que se indica (en % del valor normal o UI/dl), durante el período correspondiente. La siguiente tabla puede emplearse como guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía

Tabla 1: Inyección Intravenosa en Bolo			
Tipo de hemorragia / tipo de cirugía	Nivel de factor IX requerido (% o UI/dL)	Frecuencia de dosificación (horas)/Duración de la terapia (días)	
Hemorragias			
Hemartrosis precoz	20-40	Repetir cada 24 horas.	





y sangrado muscular u oral		Al menos 1 día, hasta que el episodio hemorrágico manifestado por dolor se detenga o hasta cicatrización de la herida
Hemartrosis más extensa y hemorragia muscular o hematoma	30-60	Repetir la perfusión cada 24 horas durante 3-4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad aguda se hayan resuelto
Hemorragias con riesgo vital	60-100	Repetir la perfusión cada 8-24 horas hasta que el riesgo desaparezca
Cirugía		
Menor Incluyendo extracciones dentales	30-60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta la cicatrización
Mayor	80-100 (pre y postoperatorio)	Repetir la perfusión cada 8-24 horas, hasta la adecuada cicatrización de la herida, y luego tratamiento durante un mínimo de 7 días más para mantener un nivel de actividad de factor IX de 30 a 60% (UI/dL)

Niveles de factor IX necesarios para alcanzar la hemostasia	40-100% (o UI/dL)
Dosis de carga inicial para conseguir el nivel deseado	Dosis única en bolo de 90 UI por kg p.c. (Rango 75-100 UI kg p.c.), o guía de dosificación según farmacocinética
Frecuencia de dosificación	Perfusión intravenosa continua, dependiendo del aclaramiento y de los



	niveles de factor IX medidos
Duración del tratamiento	Durante 5 días. La continuación del tratamiento puede ser necesaria, dependiendo del tipo de cirugía

Profilaxis

En la profilaxis a largo plazo de las hemorragias en pacientes con hemofilia B grave, las dosis usuales son 20 a 40 UI de factor IX por kilo de peso corporal cada 3 ó 4 días. En algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, pueden ser necesarias dosis mayores a las calculadas o acortar los intervalos entre administraciones.

Durante el tratamiento, se aconseja realizar un seguimiento apropiado de los niveles plasmáticos de factor IX a fin de determinar la dosis y la frecuencia de las perfusiones. En el caso concreto de la cirugía mayor, es imprescindible un control exacto de la terapia de sustitución mediante pruebas de la coagulación (actividad plasmática de factor IX). La respuesta individual de los pacientes al tratamiento con factor IX puede variar, tanto en los niveles de recuperación in vivo, como en la vida media.

En los pacientes deberá controlarse, el desarrollo de inhibidores del factor IX.

Pacientes no tratados previamente

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Mononine en pacientes no tratados previamente.

Población pediátrica

La dosis en niños se basa en el peso corporal y por lo tanto, generalmente se basa en las mismas instrucciones que en adultos. Siempre se debe orientar la frecuencia de administración a la efectividad clínica en el caso individual.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018007138 emitido mediante Acta No. 03 de 2018, numeral 3.2.2.1, con





el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia

- Evaluación farmacológica
- Inseto Versión 1 Colombia fecha de revisión de texto 09-MAR-2017

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.2.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

- Cada vial contiene 500UI de Factor IX de coagulación humano (Proteína Total 1.5mg – 4.0mg)
- Cada vial contiene 1000UI de Factor IX de coagulación humano (Proteína Total 3.0mg – 8.0mg)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado y solvente para solución para inyección o infusión

Indicaciones: Mononine se elabora a partir de plasma humano (esta es la parte líquida de la sangre) y contiene factor IX de coagulación humano. Se utiliza para prevenir o detener el sangrado causado por la deficiencia congénita de factor IX (hemofilia B) en la sangre.

Contraindicaciones:

- Si es alérgico al factor IX de coagulación humano o a cualquiera de los otros componentes de este medicamento (indicado en la sección 6) o a la proteína de ratón. Informe a su médico si es alérgico a cualquier medicamento o alimento.
- Si tiene un riesgo alto de formación de coágulos sanguíneos (trombosis) o una probabilidad superior a la normal de que se le formen coágulos de sangre (coagulación intravascular diseminada)

Precauciones y advertencias:

Las reacciones alérgicas son posibles. Los primeros signos incluyen ronchas, erupción cutánea generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, caída de la presión arterial y anafilaxia (una reacción alérgica grave que causa dificultad





grave para respirar o mareos). Si se presentan estos síntomas, debe dejar de usar el producto de inmediato y ponerse en contacto con el médico.

• Mononine contiene, como restos de un paso de purificación especial, trazas de proteína de ratón. Aunque las concentraciones de proteína de ratón son extremadamente bajas, la infusión de estas proteínas puede provocar reacciones alérgicas.

• La formación de inhibidores (anticuerpos neutralizantes) del factor IX es una complicación conocida del tratamiento e indica que el tratamiento deja de funcionar. Si su sangrado no se controla con Mononine, informe de ello inmediatamente a su médico. Se le debe monitorear cuidadosamente para detectar el desarrollo de un inhibidor.

• Existe el riesgo de un aumento en la formación de coágulos de sangre en un vaso sanguíneo (complicaciones tromboembólicas), especialmente:

- si tiene una enfermedad hepática
- si se le ha practicado una cirugía
- en recién nacidos
- si tiene factores de riesgo trombóticos adicionales p. ej., embarazo, anticonceptivos orales, obesidad, tabaquismo.

• Si es una persona con factores de riesgo cardiovascular existentes, es posible que el tratamiento con el factor IX aumente el riesgo cardiovascular.

• Si se requiere un dispositivo de acceso venoso central, se debe considerar el riesgo de complicaciones relacionadas con el catéter, incluyendo infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el sitio del catéter.

• No hay datos de seguridad ni eficacia sobre el uso de la infusión continua en niños, especialmente se desconoce el potencial de desarrollo de inhibidores. Su médico considerará cuidadosamente el beneficio del tratamiento con Mononine frente al riesgo de estas complicaciones.

Seguridad viral

Cuando se fabrican medicamentos a partir de sangre o plasma humano, se implementan determinadas medidas para evitar la transmisión de infecciones a los pacientes. Estas incluyen

- Selección cuidadosa de los donantes de sangre y plasma para asegurarse de excluir a aquellas personas en riesgo de portar infecciones.
- La prueba de cada donación y de grupos de plasma para detectar signos de virus/infecciones.
- La inclusión de pasos en el procesamiento de la sangre o el plasma que puedan inactivar o eliminar virus.





A pesar de estas medidas, cuando se administren medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmitir infecciones no puede descartarse por completo. Esto también aplica a cualquier virus emergente o desconocido u otros tipos de infecciones.

Las medidas tomadas se consideran eficaces para los virus encapsulados, tal como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH, el virus del SIDA), virus de la hepatitis B y C (inflamación del hígado) y para los virus no encapsulados de la hepatitis A y parvovirus B19.

Es posible que el médico le recomiende vacunarse contra la hepatitis A y B si usted periódicamente/repetidamente recibe productos derivados de plasma humano (p. ej., factor IX).

Se recomienda encarecidamente que cada vez que reciba Mononine, registre en su diario de tratamiento la fecha de administración, el número de lote y el volumen inyectado.

Otros medicamentos y Mononine

- Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha recientemente tomado o podría tomar cualquier otro medicamento.
- El factor IX y el ácido aminocaproico-□ (un medicamento químico que detiene la descomposición de los coágulos sanguíneos) se pueden utilizar para tratar el sangrado de la boca, ya sea que este ocurra después de una lesión o después de una cirugía dental, tal como cuando le extraen un diente. Sin embargo, no hay mucha información sobre lo que sucede cuando se administran simultáneamente ácido aminocaproico-□ y Mononine.
- Mononine no se debe mezclar con otros medicamentos, diluyentes y disolventes, excepto aquellos que recomiende el fabricante

Reacciones adversas:

Como todos los medicamentos, este medicamento puede causar efectos secundarios, aunque no todo el mundo los desarrolle.

Si se presenta alguno de los siguientes efectos, comuníquese de inmediato con su médico o acuda al Departamento de Emergencias o al Centro de Hemofilia de su hospital más cercano:

- una reacción alérgica repentina (tal como erupción cutánea o ronchas, comezón, hinchazón de la cara, los labios, la lengua u otras partes del cuerpo),
- falta de aire, sibilancias o dificultad para respirar,





- Agitación,
 - Pérdida de efecto (sangrado continuo).
- Otros efectos secundarios incluyen:
- Reacciones alérgicas, que pueden incluir:
 - Quemazón y picazón, enrojecimiento e hinchazón de la vena en la que se administra la inyección o infusión
 - Hinchazón de la cara, la garganta u otras partes del cuerpo, escalofríos, sofocos, erupción cutánea en todo el cuerpo, ronchas
 - Dolor de cabeza
 - Caída de la presión arterial, ansiedad, latido cardíaco más rápido, opresión en el pecho, sibilancias
 - Cansancio (letargo)
 - Sensación de estar enfermo/sentirse enfermo;
 - Hormigueo

Estos efectos secundarios se han observado en raras ocasiones y en algunos casos progresan a reacciones alérgicas graves (anafilaxia), incluyendo choque (esto se ha asociado estrechamente con el desarrollo de inhibidores del factor IX).

- En raras ocasiones se ha informado fiebre.
- Muy raramente se ha reportado una forma especial de inflamación de los riñones (síndrome nefrótico) después del tratamiento de pacientes que sufren de inhibidores del factor IX. Estos pacientes también son conocidos por tener antecedentes de reacción alérgica.
- Existe un posible riesgo de aumento en la formación de coágulos sanguíneos lo que puede provocar un ataque al corazón (infarto de miocardio), coágulos de sangre en las piernas (trombosis venosa) y coágulos de sangre en los pulmones (embolia pulmonar) después de la administración de productos del factor IX. El uso de Mononine está raramente asociado con estos efectos secundarios.
- Muy rara vez podría desarrollar un inhibidor (anticuerpo neutralizante) del factor IX, en cuyo caso el factor IX ya no funcionará correctamente. Si esto sucede, se recomienda comunicarse con un centro especializado en hemofilia.

Efectos secundarios en niños y adolescentes

Se prevé que la frecuencia, el tipo y la intensidad de las reacciones adversas en niños sean similares a la de adultos.

Interacciones:

Otros medicamentos y Mononine





- Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha recientemente tomado o podría tomar cualquier otro medicamento.
- El factor IX y el ácido aminocaproico-□ (un medicamento químico que detiene la descomposición de los coágulos sanguíneos) se pueden utilizar para tratar el sangrado de la boca, ya sea que este ocurra después de una lesión o después de una cirugía dental, tal como cuando le extraen un diente. Sin embargo, no hay mucha información sobre lo que sucede cuando se administran simultáneamente ácido aminocaproico-□ y Mononine.
- Mononine no se debe mezclar con otros medicamentos, diluyentes y disolventes, excepto aquellos que recomiende el fabricante

Embarazo, lactancia y fertilidad

- Si está embarazada o amamantando, piensa que podría estar embarazada o planeando quedar embarazada, pida a su médico o farmacéutico consejo antes de tomar este medicamento.
- Durante el embarazo y la lactancia, Mononine se debe administrar solamente si es claramente necesario.
- No se dispone de datos sobre la fertilidad.

Manejo y uso de máquinas

Mononine no tiene ninguna influencia sobre la capacidad de manejar y usar máquinas.

Información importante sobre algunos de los componentes de Mononine

Una dosis estándar de 2000 UI de Mononine contiene hasta 30,36 mg de sodio. Por favor, tenga esto en cuenta si está en una dieta con control de sodio.

Vía de administración:
Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de factor IX, de la localización e importancia de la hemorragia y del cuadro clínico del paciente.

El número de unidades de factor IX administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), en relación con el estándar de la Organización mundial de la Salud (OMS) vigente para concentrados de factor IX. La actividad plasmática de factor IX se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano





normal) o en Unidades Internacionales (en relación con un Estándar Internacional para el factor IX en plasma).

La actividad de una Unidad Internacional (UI) de factor IX es equivalente a la cantidad de factor IX contenido en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis necesaria de factor IX se basa en la observación empírica de que 1 UI de factor IX por kilogramo de peso corporal incrementa la actividad plasmática de factor IX aproximadamente en un 1% sobre la actividad normal. La dosis requerida se determina mediante la fórmula siguiente:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado de factor IX [% o UI/dL] x 1.0

La dosis, el método y la frecuencia de administración se establecerán siempre en función de la efectividad clínica observada en cada caso.

En los siguientes episodios hemorrágicos, la actividad de factor IX no deberá ser inferior al nivel plasmático de actividad que se indica (en % del valor normal o UI/dl), durante el período correspondiente. La siguiente tabla puede emplearse como guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía

Tabla 1: Inyección Intravenosa en Bolo		
Tipo de hemorragia / tipo de cirugía	Nivel de factor IX requerido (% o UI/dL)	Frecuencia de dosificación (horas)/Duración de la terapia (días)
Hemorragias		
Hemartrosis precoz y sangrado muscular u oral	20-40	Repetir cada 24 horas. Al menos 1 día, hasta que el episodio hemorrágico manifestado por dolor se detenga o hasta





		cicatrización de la herida
Hemartrosis más extensa y hemorragia muscular o hematoma	30-60	Repetir la perfusión cada 24 horas durante 3-4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad aguda se hayan resuelto
Hemorragias con riesgo vital	60-100	Repetir la perfusión cada 8-24 horas hasta que el riesgo desaparezca
Cirugía		
Menor Incluyendo extracciones dentales	30-60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta la cicatrización
Mayor	80-100 (pre y postoperatorio)	Repetir la perfusión cada 8-24 horas, hasta la adecuada cicatrización de la herida, y luego tratamiento durante un mínimo de 7 días más para mantener un nivel de actividad de factor IX de 30 a 60% (UI/dL)

Tabla 2: Perfusión Continua En Cirugía	
Niveles de factor IX necesarios para alcanzar la hemostasia	40-100% (o UI/dL)





Dosis de carga inicial para conseguir el nivel deseado	Dosis única en bolo de 90 UI por kg p.c. (Rango 75- 100 UI kg p.c.), o guía de dosificación según farmacocinética
Frecuencia de dosificación	de Perfusión intravenosa continua, dependiendo del aclaramiento y de los niveles de factor IX medidos
Duración del tratamiento	del Durante 5 días. La continuación del tratamiento puede ser necesaria, dependiendo del tipo de cirugía

Profilaxis

En la profilaxis a largo plazo de las hemorragias en pacientes con hemofilia B grave, las dosis usuales son 20 a 40 UI de factor IX por kilo de peso corporal cada 3 ó 4 días. En algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, pueden ser necesarias dosis mayores a las calculadas o acortar los intervalos entre administraciones.

Durante el tratamiento, se aconseja realizar un seguimiento apropiado de los niveles plasmáticos de factor IX a fin de determinar la dosis y la frecuencia de las perfusiones. En el caso concreto de la cirugía mayor, es imprescindible un control exacto de la terapia de sustitución mediante pruebas de la coagulación (actividad plasmática de factor IX). La respuesta individual de los pacientes al tratamiento con factor IX puede variar, tanto en los niveles de recuperación in vivo, como en la vida media.

En los pacientes deberá controlarse, el desarrollo de inhibidores del factor IX.

Pacientes no tratados previamente

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Mononine en pacientes no tratados previamente.

Población pediátrica





La dosis en niños se basa en el peso corporal y por lo tanto, generalmente se basa en las mismas instrucciones que en adultos. Siempre se debe orientar la frecuencia de administración a la efectividad clínica en el caso individual.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 17.5.0.0.N10

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe allegar junto con la solicitud del registro sanitario el siguiente requerimiento del laboratorio de Físicoquímicos:

- 2. Anexar la descripción paso a paso de los ensayos de pH, cloruro de sodio, manitol, histidina y humedad residual.

Por último, la Sala recomienda aprobar Inserto Versión 1 Colombia fecha de revisión de texto 09-MAR-2017.

En cuanto al Plan de Gestión de Riesgo cumple con lo requerido para el producto.

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

3.2.3. RENOVACIONES

- 3.2.3.1. BERIATE® 250UI
- BERIATE® 500UI
- BERIATE® 1000UI

Expediente : 228738/ 228737/ 228736
 Radicado : 2017186369 / 20181154263
 Fecha : 01/08/2018
 Interesado : Biotoscana Farma S.A

Composición:

- ✓ Cada Vial por 6mL contiene 250UI de Factor VIII de coagulación Humano





- ✓ Cada Vial por 6mL contiene 500UI de Factor VIII de coagulación Humano
- ✓ Cada Vial por 6mL contiene 1000UI de Factor VIII de coagulación Humano

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de la Hemofilia A, en la que este demostrada una deficiencia de la actividad del factor VIII

Contraindicaciones: No use Beriate Si es alérgico (hipersensible) al factor VIII de coagulación humana o a cualquiera de los componentes de este medicamento.

Precauciones y advertencias:

Hable con su médico o farmacéutico antes de usar Beriate.

- Es posible que se presenten reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Su médico deberá informarle de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad. Estas incluyen urticaria, erupción cutánea generalizada, sensación de opresión torácica, sibilancias, descenso de la presión arterial y anafilaxia (una reacción alérgica grave que provoca dificultades importantes para respirar o mareos). Si aparecen estos síntomas, debe interrumpir inmediatamente el uso del producto y consultar con el médico.
- La formación de inhibidores (anticuerpos neutralizantes) frente al Factor VIII es una complicación conocida del tratamiento y significa que el tratamiento ya no funciona. Si su hemorragia no se controla con Beriate, consulte inmediatamente a su médico. Se debe vigilar atentamente el desarrollo de inhibidores en usted. Su médico valorará detenidamente el efecto beneficioso del tratamiento con Beriate comparado con el riesgo de estas complicaciones.

Seguridad viral

Cuando los medicamentos se elaboran a partir de sangre o plasma humano, se ponen en marcha una serie de medidas para prevenir la transmisión de infecciones a los pacientes. Entre ellas, se incluye una selección minuciosa de los donantes de sangre y plasma para estar seguros de que se excluyen los sujetos con riesgo de ser portadores de infecciones, así como el estudio de cada donación y de cada mezcla de plasma en busca de signos de virus o infecciones. Los fabricantes de estos productos también

incluyen algunos pasos en el proceso de producción que pueden inactivar o eliminar los virus u otros patógenos. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos fabricados a partir de sangre o plasma humanos no es posible descartar totalmente la transmisión de infecciones. Lo mismo sucede en el caso de cualquier virus u otros patógenos desconocidos o emergentes.





Las medidas aplicadas se consideran efectivas para los virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH, el virus del sida), el virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C (inflamación del hígado) y para los virus no encapsulados de la hepatitis A y parvovirus B19.

Su médico puede recomendar la vacunación contra la hepatitis A y B si usted recibe regularmente/repetidamente productos derivados del plasma humano (por ejemplo: Factor VIII).

Se recomienda ampliamente registrar en el diario de tratamientos la fecha de administración, el número de lote y el volumen inyectado cada vez que se administre Beriate.

Embarazo, lactancia y fertilidad

- Si usted está embarazada o en periodo de lactancia, pregunte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.
- Durante el embarazo y la lactancia. Beriate sólo se debe administrar si está claramente indicado.
- No hay datos de fertilidad disponibles.

Conducción y uso de máquinas

Beriate no tiene ninguna influencia en la capacidad para conducir o usar máquinas.

Beriate contiene sodio

Beriate contiene hasta 7 mg de sodio en 250 UI, 14 mg de sodio en 500 UI y 28 mg de sodio en 1000 UI. Por favor tome esto en cuenta si usted se encuentra en una dieta de control de sodio.

Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, este puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los experimentan.

Si aparece cualquiera de los que se mencionan a continuación, póngase en contacto con su médico inmediatamente o acuda a un servicio de Urgencias o al Centro de Hemofilia del hospital más cercano:

Síntomas de angioedema, tales como:

- Hinchazón de la cara, lengua o faringe
- Dificultad para tragar
- Urticaria y dificultad para respirar

Estos efectos secundarios se han observado muy rara vez y, en algunos casos, pueden progresar a reacciones alérgicas graves (anafilaxis) incluyendo shock.





Pérdida de efecto (hemorragia continua).

Es muy raro que se desarrolle un inhibidor (un anticuerpo neutralizante) ante el Factor VIII, en cuyo caso el Factor VIII no actuará correctamente nunca más. Si eso sucede, se recomienda contactar con un centro especializado de hemofilia.

Otros efectos secundarios son:

Reacciones alérgicas (de hipersensibilidad), que puede consistir en:

- Sensación de quemazón y pinchazos, en donde se administró la inyección o infusión
- Escalofríos, enrojecimiento, erupción cutánea en el cuerpo entero, ronchas
- Dolor de cabeza
- Descenso de la presión arterial, intranquilidad, ritmo cardiaco acelerado,
- Opresión torácica, sibilancias
- Fatiga (letargo)
- Náuseas, vómito
- Cosquilleo

Estos efectos secundarios se han observado muy raramente, y pueden en algunos casos progresar a reacciones alérgicas graves (anafilaxia), incluido el shock.

- También se ha descrito fiebre muy raramente.

Efectos secundarios en niños y adolescentes

Se espera que la frecuencia, tipo y severidad de reacciones adversas en niños sean las mismas que en adultos.

Interacciones:

Otros medicamentos y Beriate:

- Informe a su médico o farmacéutico si usted está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento.
- Beriate no debe mezclarse con otros medicamentos, diluyentes y disolventes excepto los que recomienda el fabricante

Vía de administración: Intravenosa (IV)

Dosificación y Grupo etario:

El número de unidades del factor VIII administrado se expresa en Unidades Internacionales (UI), las cuales están relacionadas con el estándar OMS vigente para los productos de Factor VIII. La actividad del Factor VIII en plasma se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o en UI (en relación al Estándar Internacional de Factor VIII en plasma)





Una UI de la actividad de Factor VIII es equivalente a dicha cantidad de factor VIII contenida en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento por solicitud

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en el dato empírico de que 1 UI de Factor VIII por kg de peso corporal eleva la actividad plasmática del factor VIII aproximadamente en un 2 % (2 UI/dl) de la actividad normal. La dosis necesaria se determina usando la siguiente fórmula:

Unidades necesarias = peso corporal (kg) x elevación deseada de F VIII (% o UI/dl) x 0.5.

La cantidad a administrar y la frecuencia de la administración siempre deben estar orientadas hacia la efectividad clínica en el caso individual.

En caso de presentarse los siguientes episodios hemorrágicos, el nivel de Factor VIII no debe ser menor que el nivel de actividad plasmático dado (en % de la normalidad o en UI/dl) en el periodo correspondiente. La siguiente tabla puede usarse para orientar la dosificación en episodios hemorrágicos y durante la cirugía:

Table with 3 columns: Grado de hemorragia/ Tipo de procedimiento quirúrgico, Nivel de Factor VIII requerido (% o UI/dl), and Frecuencia de dosis (horas)/ duración del tratamiento (días). Rows include Hemorragia, Hemartrosis precóz, Hemorragia muscular o Hemorragia oral, Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma, Hemorragias que ponen en riesgo la vida, Cirugía, Menor (incluyendo extracción dental), and Mayor.

Profilaxis





Para profilaxis a largo plazo contra hemorragias en pacientes con hemofilia A severa, las dosis usuales son 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal en intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en pacientes jóvenes, pueden ser necesarios intervalos de dosificación más cortos y dosis más altas.

Durante el tratamiento, se aconseja determinar apropiadamente los niveles de Factor VIII para orientar la dosis a administrar y la frecuencia de las infusiones repetidas. En particular, en caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es indispensable un monitoreo preciso del tratamiento sustitutivo mediante un análisis de la coagulación (actividad plasmática del factor VIII). La respuesta al factor VIII varía en cada paciente, alcanzándose diferentes niveles de recuperación in vivo y demostrando diferentes vidas medias.

Se debe vigilar el desarrollo de inhibidores del factor VIII en estos pacientes.

Pacientes no tratados previamente

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de Beriate en pacientes no tratados previamente.

Población pediátrica

La dosificación en niños se basa en el peso corporal y, por lo tanto, se basa generalmente en los mismos lineamientos que para adultos. La frecuencia de administración siempre debe estar orientada a la efectividad clínica en el caso individual. Existe alguna experiencia del tratamiento de niños menores de 6 años.

Información sobre las propiedades farmacológicas de VWF

Además de su papel como una proteína protectora del Factor VIII, Von Willebrand media la adherencia de plaquetas a los sitios de daños vasculares y juega un papel en la agregación de plaquetas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018007141 emitido mediante Acta No. 03 de 2018 numeral 3.2.3.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica para la Renovación del Registro Sanitario
- Inserto Beriate 250, 500, 1000 allegado mediante radicado No. 2017186369





CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 03 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio de los productos de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

- Cada Vial por 6mL contiene 250UI de Factor VIII de coagulación Humano
- Cada Vial por 6mL contiene 500UI de Factor VIII de coagulación Humano
- Cada Vial por 6mL contiene 1000UI de Factor VIII de coagulación Humano

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de la Hemofilia A, en la que este demostrada una deficiencia de la actividad del factor VIII

Contraindicaciones: No use Beriate Si es alérgico (hipersensible) al factor VIII de coagulación humana o a cualquiera de los componentes de este medicamento.

Precauciones y advertencias:

Hable con su médico o farmacéutico antes de usar Beriate.

- Es posible que se presenten reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Su médico deberá informarle de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad. Estas incluyen urticaria, erupción cutánea generalizada, sensación de opresión torácica, sibilancias, descenso de la presión arterial y anafilaxia (una reacción alérgica grave que provoca dificultades importantes para respirar o mareos). Si aparecen estos síntomas, debe interrumpir inmediatamente el uso del producto y consultar con el médico.
- La formación de inhibidores (anticuerpos neutralizantes) frente al Factor VIII es una complicación conocida del tratamiento y significa que el tratamiento ya no





funciona. Si su hemorragia no se controla con Beriate, consulte inmediatamente a su médico. Se debe vigilar atentamente el desarrollo de inhibidores en usted. Su médico valorará detenidamente el efecto beneficioso del tratamiento con Beriate comparado con el riesgo de estas complicaciones.

Seguridad viral

Cuando los medicamentos se elaboran a partir de sangre o plasma humano, se ponen en marcha una serie de medidas para prevenir la transmisión de infecciones a los pacientes. Entre ellas, se incluye una selección minuciosa de los donantes de sangre y plasma para estar seguros de que se excluyen los sujetos con riesgo de ser portadores de infecciones, así como el estudio de cada donación y de cada mezcla de plasma en busca de signos de virus o infecciones. Los fabricantes de estos productos también

incluyen algunos pasos en el proceso de producción que pueden inactivar o eliminar los virus u otros patógenos. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos fabricados a partir de sangre o plasma humanos no es posible descartar totalmente la transmisión de infecciones. Lo mismo sucede en el caso de cualquier virus u otros patógenos desconocidos o emergentes.

Las medidas aplicadas se consideran efectivas para los virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH, el virus del sida), el virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C (inflamación del hígado) y para los virus no encapsulados de la hepatitis A y parvovirus B19.

Su médico puede recomendar la vacunación contra la hepatitis A y B si usted recibe regularmente/repetidamente productos derivados del plasma humano (por ejemplo: Factor VIII).

Se recomienda ampliamente registrar en el diario de tratamientos la fecha de administración, el número de lote y el volumen inyectado cada vez que se administre Beriate.

Embarazo, lactancia y fertilidad

- Si usted está embarazada o en periodo de lactancia, pregunte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.
- Durante el embarazo y la lactancia. Beriate sólo se debe administrar si está claramente indicado.
- No hay datos de fertilidad disponibles.

Conducción y uso de máquinas

Beriate no tiene ninguna influencia en la capacidad para conducir o usar máquinas.

Beriate contiene sodio





Beriate contiene hasta 7 mg de sodio en 250 UI, 14 mg de sodio en 500 UI y 28 mg de sodio en 1000 UI. Por favor tome esto en cuenta si usted se encuentra en una dieta de control de sodio.

Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, este puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los experimentan.

Si aparece cualquiera de los que se mencionan a continuación, póngase en contacto con su médico inmediatamente o acuda a un servicio de Urgencias o al Centro de Hemofilia del hospital más cercano:

Síntomas de angioedema, tales como:

- Hinchazón de la cara, lengua o faringe
- Dificultad para tragar
- Urticaria y dificultad para respirar

Estos efectos secundarios se han observado muy rara vez y, en algunos casos, pueden progresar a reacciones alérgicas graves (anafilaxis) incluyendo shock.

Pérdida de efecto (hemorragia continua).

Es muy raro que se desarrolle un inhibidor (un anticuerpo neutralizante) ante el Factor VIII, en cuyo caso el Factor VIII no actuará correctamente nunca más. Si eso sucede, se recomienda contactar con un centro especializado de hemofilia.

Otros efectos secundarios son:

Reacciones alérgicas (de hipersensibilidad), que puede consistir en:

- Sensación de quemazón y pinchazos, en donde se administró la inyección o infusión
- Escalofríos, enrojecimiento, erupción cutánea en el cuerpo entero, ronchas
- Dolor de cabeza
- Descenso de la presión arterial, intranquilidad, ritmo cardiaco acelerado,
- Opresión torácica, sibilancias
- Fatiga (letargo)
- Náuseas, vómito
- Cosquilleo

Estos efectos secundarios se han observado muy raramente, y pueden en algunos casos progresar a reacciones alérgicas graves (anafilaxia), incluido el shock.

- También se ha descrito fiebre muy raramente.





Efectos secundarios en niños y adolescentes

Se espera que la frecuencia, tipo y severidad de reacciones adversas en niños sean las mismas que en adultos.

Interacciones:

Otros medicamentos y Beriate:

- Informe a su médico o farmacéutico si usted está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento.
- Beriate no debe mezclarse con otros medicamentos, diluyentes y disolventes excepto los que recomienda el fabricante

Vía de administración: Intravenosa (IV)

Dosificación y Grupo etario:

El número de unidades del factor VIII administrado se expresa en Unidades Internacionales (UI), las cuales están relacionadas con el estándar OMS vigente para los productos de Factor VIII. La actividad del Factor VIII en plasma se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o en UI (en relación al Estándar Internacional de Factor VIII en plasma)

Una UI de la actividad de Factor VIII es equivalente a dicha cantidad de factor VIII contenida en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento por solicitud

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en el dato empírico de que 1 UI de Factor VIII por kg de peso corporal eleva la actividad plasmática del factor VIII aproximadamente en un 2 % (2 UI/dl) de la actividad normal. La dosis necesaria se determina usando la siguiente fórmula:

Unidades necesarias = peso corporal (kg) x elevación deseada de F VIII (% o UI/dl) x 0.5.

La cantidad a administrar y la frecuencia de la administración siempre deben estar orientadas hacia la efectividad clínica en el caso individual.

En caso de presentarse los siguientes episodios hemorrágicos, el nivel de Factor VIII no debe ser menor que el nivel de actividad plasmático dado (en % de la normalidad o en UI/dl) en el periodo correspondiente. La siguiente tabla





puede usarse para orientar la dosificación en episodios hemorrágicos y durante la cirugía:

Grado de hemorragia/ Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de Factor VIII requerido (% o UI/dl)	Frecuencia de dosis (horas)/ duración del tratamiento (días)
Hemorragia		
Hemartrosis precóz, Hemorragia muscular o Hemorragia oral	20 – 40	Repita la infusión cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día, hasta que el episodio hemorrágico se resuelva, demostrado por el dolor o se logre la curación.
Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30 – 60	Repita la infusión cada 12 – 24 horas por 3-4 días o más, hasta que se resuelva el dolor y la discapacidad aguda.
Hemorragias que ponen en riesgo la vida	60 – 100	Repita la infusión cada 8 a 24 horas hasta que se resuelva la amenaza.
Cirugía		
Menor (incluyendo extracción dental)	30 – 60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se consiga la curación.
Mayor	80 – 100 (pre y postoperatorio)	Repita la infusión cada 8 – 24 horas hasta que se logre una curación adecuada de la herida, después continuar al menos otros 7 días para mantener la actividad del Factor VIII del 30 % – 60 % (30 – 60 UI/dl, correspondiente a 0.30 – 0.60 UI/mL)

Profilaxis

Para profilaxis a largo plazo contra hemorragias en pacientes con hemofilia A severa, las dosis usuales son 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal en intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en pacientes jóvenes, pueden ser necesarios intervalos de dosificación más cortos y dosis más altas.

Durante el tratamiento, se aconseja determinar apropiadamente los niveles de Factor VIII para orientar la dosis a administrar y la frecuencia de las infusiones repetidas. En particular, en caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es indispensable un monitoreo preciso del tratamiento sustitutivo mediante un análisis de la coagulación (actividad plasmática del factor VIII). La respuesta al factor VIII varía en cada paciente, alcanzándose diferentes niveles de recuperación in vivo y demostrando diferentes vidas medias.

Se debe vigilar el desarrollo de inhibidores del factor VIII en estos pacientes.

Pacientes no tratados previamente

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de Beriate en pacientes no tratados previamente.



Población pediátrica

La dosificación en niños se basa en el peso corporal y, por lo tanto, se basa generalmente en los mismos lineamientos que para adultos. La frecuencia de administración siempre debe estar orientada a la efectividad clínica en el caso individual. Existe alguna experiencia del tratamiento de niños menores de 6 años.

Información sobre las propiedades farmacológicas de VWF

Además de su papel como una proteína protectora del Factor VIII, Von Willebrand media la adherencia de plaquetas a los sitios de daños vasculares y juega un papel en la agregación de plaquetas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe allegar junto con la solicitud del registro sanitario los siguientes requerimientos de los laboratorios de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías y Fisicoquímicos respectivamente:

- 1. Allegar la metodología de la prueba de esterilidad descrita paso a paso del producto terminado, donde se evidencien si para el producto lo realizan por inoculación directa o filtración por membrana, reactivos, insumos, equipo, etc.**

Anexar la metodología de la prueba de Pirógenos descrita paso a paso, donde se evidencie reactivos, insumos, equipos, peso de conejos, el volumen a inocular del producto terminado (polvo) por kg de peso de conejo, si se inocula el producto puro o diluido, de ser diluido especificar cuál es la dilución.

Adjuntar la verificación y/o validación de la prueba de Pirógenos en producto terminado, si esta no se realiza la justificación del porque no se ejecuta y/o la verificación realizada como parte de control de proceso

- 2. Anexar la descripción paso a paso de los ensayos de pH, humedad residual, ácido aminoacético y glicina, aluminio, cloruro de sodio y cloruro de calcio.**





Así mismo, la Sala recomienda aprobar el Inseto Beriate 250, 500, 1000 allegado mediante radicado No. 2017186369

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1. VACUNAS ESTACIONARIAS

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los lineamientos establecidos por OMS con respecto a la composición de vacunas de influenza a ser usadas en el período invernal 2019 PARA EL HEMISFERIO SUR. Es decir, que las vacunas trivalentes contra influenza usadas en la siguiente estación invernal deberán contener:

- Un virus del tipo A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09
- Un virus del tipo A/ Switzerland/8060/2017 (H3N2)
- Un virus del tipo B/ /Colorado/06/2017 (Linaje B / Victoria/2/87)

Para las vacunas tetravalentes que contienen dos virus de influenza B deben contener los tres virus anteriores y:

- Un virus del tipo B/Phuket/3073/2013 (Linaje B/Yamagata/16/88)

3.3.2. XADAGO 50 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA XADAGO 100 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

Expediente : 20123301

Radicado : 2017019314 / 2017092200

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 02 de 2017 SEMNNIMB numeral 3.1.1.3., en el sentido de indicar:

Composición:

Cada Tableta recubierta con película contiene Safinamida Metansulfonato, equivalente a 50 mg de Safinamida





Cada Tableta recubierta con película contiene Safinamida Metansulfonato, equivalente a 100 mg de Safinamida

y no como aparece en el acta de la referencia.

3.3.3. ABCERTIN®

Radicado : 20181166585
Fecha : 17/08/2018
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.S

El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora información importante para que sea considerada en el proceso de obtención de registros del producto Abcertin®.

Adicionalmente, solicita se eliminen los datos de Cerezyme® de la información de seguridad de Abcertin® y se le solicite a Abcertin® que presente sus propios datos clínicos a largo plazo sobre la seguridad y eficacia para la respectiva evaluación.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo del informe allegado por el interesado.

3.3.4 APREMILAST

Radicado : 20181165596
Fecha : 17/08/2018
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas indicaciones y Medicamentos Biológicos aclarar respecto a la protección de la información no divulgada para el producto de la referencia a la luz del decreto 2085 de 2002 mediante Acta No. 03 de 2018, numeral 3.1.1.5 sin que la comisión revisora





tuviese en cuenta que Apremilast, tiene amplia y suficiente información pública como para ser considerada para su protección, con fines de 2085.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta No. 03 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.5., en el sentido de declarar apremilast como nueva entidad química teniendo en cuenta que aunque hay algunas similitudes, no es posible concluir que la estructura de apremilast se obtuvo a partir de modificaciones de algunas de las moléculas con las que se compara en la documentación allegada, tampoco es posible concluir que las diferencias químicas se correlacionen únicamente con los aspectos farmacocinéticos tal como lo establece la normatividad.

3.3.5 ICOTINIB

Radicado : 20181165588
Fecha : 17/08/2018
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas indicaciones y Medicamentos Biológicos aclarar respecto a la protección de la información no divulgada para el producto de la referencia, a la luz del decreto 2085 de 2002 emitido mediante Acta No. 01 de 2018, numeral 3.1.1.4 sin que la comisión revisora tuviese en cuenta que Icotinib, tiene amplia y suficiente información pública como para ser considerada para su protección, con fines de 2085.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta No. 01 de 2018 SEMNNIMB Segunda Parte, numeral 3.1.1.4., en el sentido de declarar icotinib como nueva entidad química teniendo en cuenta que aunque hay algunas similitudes, no es posible concluir que la estructura de icotinib se obtuvo a partir de modificaciones de algunas de las moléculas con las que se compara en la documentación allegada, tampoco es posible concluir que las diferencias





químicas se correlacionen únicamente con los aspectos farmacocinéticos tal como lo establece la normatividad.

Siendo las 16:00 del día 24 de Octubre de 2018, se da por terminada la sesión extraordinaria.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMNNIMB

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL
Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRIGUEZ VILLANUEVA
Miembro SEMNNIMB

CLAUDIA YANETH NIÑO CORDERO
Miembro SEMNNIMB





JOHANNA ANDREA GARCIA CORTES

Miembro SEMNNIMB

ROSANA RAMIREZ PEDREROS

Miembro SEMNNIMB

LAURA ANGÉLICA PINEDA VELANDIA

Miembro SEMNNIMB

MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL

Miembro SEMNNIMB

ANGELICA GINNETH FULA ARGUELLO

Miembro SEMNNIMB

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ

Secretaria SEMNNIMB

FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN

Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB

