



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 17

SESIÓN EXTRAORDINARIA – PRESENCIAL

15 DE ABRIL DE 2013

ORDEN DEL DÍA

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

DESARROLLO ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM

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

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

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
Dra. Lucía del Rosario Arteaga de García
Camilo Arturo Ramírez Jiménez – Secretario Ejecutivo SEMPB

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Se revisan y firman las Actas:

No. 12 del 18 de marzo de 2013
No. 13 del 19 de marzo de 2013
No. 14 del 20 de marzo de 2013
No. 15 del 21 de marzo de 2013
No. 16 del 22 de marzo de 2013

3. TEMAS A TRATAR

3.1.2. PRODUCTO NUEVO

3.1.2.1. LECARNIN (LEVOCARTITINA SOLUCIÓN ORAL 10 %)

Expediente : 20052198
Radicado : 2013018507
Fecha : 2013/02/21
Interesado : Liminal Therapeutics S.A.S.

Composición: Cada 100 mL contiene 10 g de levocarnitina.

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: Manejo de deficiencias locales y sistémicas demostradas con carnitina.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento.

Precauciones: Siendo una sustancia que existe normalmente en el organismo, no presenta efectos adversos, incluso a dosis tan altas como 15 g/día.

Dosificación y Grupo Etario: Lactantes y Niños: La dosis oral recomendada durante la primera y segunda infancia es de 50 a 100 mg/kg/día

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

En adultos: la dosis recomendada de levocarnitina es de 1 a 3 g/día para un paciente promedio de 50 kg.

Vía de Administración: Oral.

Interacciones: No se han reportado.

Efectos Adversos: Pueden presentarse reacciones gastrointestinales por el consumo oral muy rápido de Levocarnitina. Dosis mayores de 3 a 5 g diarios en adultos, se asocian con reblandecimiento de las heces y, en algunos casos, la presencia de diarrea, sin importancia clínica.

Condición de Venta: Bajo Fórmula Médica.

Código ATC: A16AA01.

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

- Evaluación Farmacológica.
- Indicaciones, Contraindicaciones, Precauciones, Posología y Condición de venta.

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

Composición: Cada 100 mL contiene 10 g de levocarnitina.

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: Manejo de deficiencias sistémicas demostradas de carnitina.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento.

Precauciones y advertencias: Solo para uso oral. La administración crónica de altas dosis de L-carnitina vía oral en pacientes con compromiso severo de la función renal o en pacientes sometidos a

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

diálisis puede resultar en la acumulación de metabolitos potencialmente tóxicos como trimetiamina (TMA) y trimetilamina N-óxido (TMAO), porque estos metabolitos son normalmente excretados por la orina. A los pacientes diabéticos en tratamiento con insulina o hipoglicemiantes deben vigilarse los niveles de glicemia por riesgo de hipoglicemia. RAM: Náusea, vómito, diarrea y dolor abdominal. Se han reportado convulsiones en pacientes con o sin actividad convulsiva crónica.

Dosificación y Grupo Etario:

Lactantes y Niños: La dosis oral recomendada durante la primera y segunda infancia es de 50 a 100 mg/kg/día.

En adultos: la dosis recomendada de levocarnitina es de 1 a 3 g/día para un paciente promedio de 50 kg.

Vía de Administración: Oral.

Interacciones: No se han reportado.

Efectos Adversos: Pueden presentarse reacciones gastrointestinales por el consumo oral muy rápido de Levocarnitina. Dosis mayores de 3 a 5 g diarios en adultos, se asocian con reblandecimiento de las heces y, en algunos casos, la presencia de diarrea, sin importancia clínica.

Condición de Venta: Venta bajo fórmula médica.

Norma farmacológica: 8.2.7.0.N10

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

3.1.2.2. CALCIBONNATAL FORTE

Expediente : 20037896
Radicado : 2013008899
Fecha : 2013/01/30
Interesado : Farma de Colombia S.A.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Composición: Cada tableta recubierta contiene

Citrato de calcio tetrahidratado polvo 950,0 mg (equivalente a 200 mg de calcio), Vitamina D3 seca tipo 100 SD/S 4,0 mg equivalente a vitamina D3 400 U.I., Ácido fólico 0,40 mg, Fumarato ferroso polvo fino 55,148 mg equivalente a Hierro 18 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Indicaciones: Prevención y tratamiento de carencias causadas por el déficit de calcio, vitamina D3, hierro y ácido fólico durante el embarazo, debido a necesidades incrementadas o a un aporte reducido.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. No administrar a personas con hipervitaminosis D, hipercalcemia, cálculos renales, insuficiencia hepática o renal.

Precauciones y Advertencias: No debe administrarse Calcibonnatal Forte en casos de hipervitaminosis D, insuficiencia renal, acumulación de hierro, trastorno de asimilación de este mineral, hipercalcemia, ni hipercalciuria. Como todo medicamento puede provocar reacciones de hipersensibilidad o alergia, en cuyo caso se recomienda suspender el tratamiento y evaluar al paciente. El uso de este producto debe ser evaluado por un médico en casos de: a) arteriosclerosis, función cardíaca dañada, hiperfosfatemia, función renal dañada, sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas por la vitamina D y b) en caso de anemia perniciosa se debe tener presente la presencia de ácido fólico en este preparado.

Posología y Grupo etario: Una Tableta al día tomada con el desayuno o según prescripción médica en caso de vómitos durante el embarazo, se recomienda tomar la tableta durante cierto tiempo (al mediodía o incluso por la noche).

Condición de venta: Venta sin prescripción médica.

Norma farmacológica: 21.4.2.3.N30.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratificar el concepto emitido en el Acta No. 18 de 2012, numeral 3.1.2.2., con el fin de continuar el proceso de evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta No. 18 de 2012, numeral 3.1.2.2., en el sentido de recomendar la aprobación del producto de la referencia.

3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO

3.1.3.1. KADCYLA

Expediente : 20058197
Radicado : 2013007267
Fecha : 2013/01/25
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:

Cada vial contiene 160 mg/8 mL de trastuzumab emtansina – T-DM1.
Cada vial contiene 100 mg/5 mL de trastuzumab emtansina – T-DM1.

Forma farmacéutica: Polvo estéril para concentrado para solución para infusión.

Indicaciones: Cáncer de seno metastásico (MBC)- Kadcykla (trastuzumab emtansina / T-DM1), en monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2-positivo metastásico o localmente avanzado, que hayan recibido tratamiento previo con trastuzumab y un taxano.

Contraindicaciones: Kadcykla está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al trastuzumab emtansina (T-DM1) o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones: Los pacientes tratados con Kadcykla han de presentar un estado tumoral HER2-positivo confirmado mediante una prueba de sobreexpresión de HER2 o amplificación génica.

Toxicidad pulmonar

En estudios clínicos con Kadcykla se han descrito casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), neumonitis inclusive, que en algunos casos dieron lugar a un síndrome de dificultad respiratoria aguda o tuvieron un desenlace mortal. Entre los signos y síntomas se hallan disnea, tos, fatiga e infiltrado pulmonar.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Se recomienda suspender definitivamente el tratamiento con Kadcylyla en los pacientes diagnosticados de EPI o neumonitis.

Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas o de comorbilidad pueden correr un mayor riesgo de sufrir un episodio pulmonar.

- Hepatotoxicidad:

Durante el tratamiento con Kadcylyla en estudios clínicos se ha descrito hepatotoxicidad, sobre todo en la forma de elevación de las transaminasas séricas (transaminitis de grado 1-4). Las elevaciones de las transaminasas fueron transitorias por lo general. Se ha observado un efecto acumulativo de Kadcylyla sobre las transaminasas, pero los valores se recuperaron en general tras la retirada de Kadcylyla. Se han notificado graves trastornos hepatobiliares en pacientes tratados con Kadcylyla en los estudios clínicos. En el momento de la notificación no estaba clara la relación de los trastornos hepatobiliares graves con Kadcylyla. Antes de empezar el tratamiento y antes de cada dosis de Kadcylyla debe controlarse la función hepática. No se ha estudiado Kadcylyla en pacientes con cifras de transaminasas séricas >2,5 veces el LSN o de bilirrubina total >1,5 veces el LSN antes de comenzar el tratamiento. Se suspenderá definitivamente el tratamiento con Kadcylyla en los pacientes con las transaminasas séricas >3 veces el LSN y cifras concomitantes de bilirrubina total >2 veces el LSN. La reducción posológica o la suspensión del tratamiento por elevación de las transaminasas séricas y de la bilirrubina total se describen en Posología y forma de administración: Modificación de la dosis.

En muestras de biopsias hepáticas se han identificado algunos casos de hiperplasia nodular regenerativa (HNR). La HNR es una enfermedad hepática muy infrecuente, caracterizada por una transformación benigna generalizada del parénquima hepático en pequeños nódulos regenerativos. La HNR puede causar hipertensión portal no cirrótica. El diagnóstico de HNR solamente puede confirmarse mediante un análisis histopatológico. La posibilidad de HNR debe considerarse en todos los pacientes con síntomas clínicos de hipertensión portal, pero con cifras normales de transaminasas y sin signos de cirrosis. Ante un diagnóstico de HNR, el tratamiento con Kadcylyla ha de suspenderse definitivamente.

- Disfunción ventricular izquierda:

Los pacientes tratados con Kadcylyla corren un riesgo mayor de sufrir una disfunción ventricular izquierda. Se ha observado una fracción de eyección ventricular izquierda

<40% en pacientes tratados con Kadcylyla; por lo tanto, la insuficiencia cardíaca

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

congestiva sintomática es un riesgo potencial. Se deben realizar pruebas estándar de la función cardíaca (ecocardiografía o ventriculografía isotópica [MUGA]) antes de iniciar el tratamiento con Kadcyła y periódicamente después (por ejemplo: cada tres meses). No se ha estudiado el tratamiento con Kadcyła en pacientes con una FEVI <50%, previo a la iniciación del tratamiento.

Directrices específicas sobre modificaciones de la dosis y retirada del tratamiento se hallan en Posología y forma de administración: Modificación de la dosis.

- Reacciones relacionadas con la infusión:

No se ha estudiado el tratamiento con Kadcyła en pacientes en los que se había suspendido definitivamente la administración de trastuzumab a causa de reacciones relacionadas con la infusión (RRI). No se recomienda el tratamiento con Kadcyła en tales pacientes.

En los estudios clínicos con Kadcyła se han descrito RRI, caracterizadas por uno o más de los síntomas siguientes: rubefacción, escalofríos, pirexia, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmos y taquicardia. En general, estos síntomas no fueron graves. En la mayoría de los pacientes, estas reacciones se habían resuelto al cabo de algunas horas o un día de acabada la infusión. En pacientes con RRI graves debe interrumpirse el tratamiento con Kadcyła. En el caso de una RRI potencialmente mortal, debe suspenderse definitivamente el tratamiento con Kadcyła.

- Reacciones de hipersensibilidad:

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar posibles reacciones de hipersensibilidad, sobre todo durante la primera infusión. En los estudios clínicos con Kadcyła se han observado graves reacciones alérgicas o anafilácticas a la infusión. Se debe disponer de los medicamentos y el equipamiento para emergencias necesarios para tratar inmediatamente tales reacciones.

- Trombocitopenia:

Se ha descrito trombocitopenia o disminución del recuento de plaquetas en pacientes tratados con Kadcyła en los estudios clínicos. La mayoría de ellos presentaba episodios de trombocitopenia de grado 1 o 2 ($\geq 50.000/\text{mm}^3$), alcanzándose el nadir en el día 8 y mejorando en general hasta un grado 0 o 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$) en la siguiente dosis prevista. En los ensayos clínicos, la incidencia y la gravedad de la trombocitopenia fueron mayores entre los pacientes asiáticos.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Independientemente de la raza, la incidencia de episodios hemorrágicos graves fue baja en los pacientes tratados con Kadcyła.

Durante el tratamiento con Kadcyła debe vigilarse estrechamente a los pacientes con trombocitopenia ($\leq 100.000/\text{mm}^3$) y a los que estén tomando anticoagulantes. Se recomienda controlar el recuento plaquetario antes de cada dosis de Kadcyła. No se ha estudiado Kadcyła en pacientes con un recuento $\leq 100.000/\text{mm}^3$ antes de empezar el tratamiento. Si la cifra de plaquetas cae hasta un grado 3 o superior ($< 50.000/\text{mm}^3$), no se debe administrar Kadcyła hasta que retorne al grado 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$).

Vese 2.2 Posología y forma de administración: Modificación de la dosis.

- Neurotoxicidad:

En los estudios clínicos con Kadcyła se ha descrito neuropatía periférica, sobre todo de grado 1 y predominantemente sensorial. En caso de neuropatía periférica de grado 3 o 4, el tratamiento con Kadcyła debe suspenderse temporalmente hasta la resolución de los síntomas o hasta que descienda a un grado ≤ 2 . Se mantendrá una vigilancia clínica sistemática de signos y síntomas de neurotoxicidad.

- Extravasación:

En los estudios clínicos con Kadcyła se han observado reacciones secundarias a una extravasación. Por lo general, estas reacciones fueron leves y consistieron en eritema, dolor a la palpación, dolor o tumefacción en el lugar de la infusión. Estas reacciones se produjeron más frecuentemente dentro de las 24 horas siguientes a la infusión. Hasta el momento no se conoce ningún tratamiento específico para la extravasación de Kadcyła. El lugar de la infusión debe vigilarse estrechamente para detectar si se produce una infiltración subcutánea durante la administración del medicamento.

- Advertencias:

Dosificación y Grupo Etario: La posología recomendada de Kadcyła es de 3,6 mg/kg en infusión i.v. cada tres semanas (ciclo de 21 días), hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

La dosis inicial debe administrarse en infusión i.v. de 90 minutos. Se debe vigilar a los pacientes durante la infusión y al menos los 90 minutos siguientes a la dosis inicial para detectar si aparecen fiebre, escalofríos u otras reacciones a la infusión. El lugar de la infusión debe vigilarse estrechamente para detectar si se produce una infiltración subcutánea durante la administración del

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

medicamento.

Si infusiones previas se toleraron bien, las dosis siguientes de Kadcylyl pueden administrarse en infusión de 30 minutos, manteniendo a los pacientes en observación durante las infusiones y al menos los 30 minutos siguientes.

Si el paciente presenta síntomas relacionados con la infusión, la infusión de Kadcylyl puede realizarse a una velocidad menor o interrumpirse. En presencia de reacciones a la infusión potencialmente mortales debe suspenderse la administración de Kadcylyl.

- Dosis retrasadas u omitidas:

Si se omite una dosis prevista, debe administrarse después lo antes posible, sin esperar hasta el ciclo siguiente. La pauta de administración debe ajustarse para mantener un intervalo de 3 semanas entre dos dosis consecutivas. La velocidad de infusión puede ser la que haya tolerado el paciente más recientemente.

- Modificación de la dosis:

El manejo terapéutico de los eventos adversos sintomáticos puede requerir una interrupción temporal de la administración, una reducción de la dosis o la retirada de Kadcylyl según las directrices contenidas en las tablas 1-5.

La dosis de Kadcylyl no debe incrementarse de nuevo tras una reducción.

Vía de Administración: Infusión intravenosa (I.V.).

Interacciones: Con Kadcylyl no se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas en el ser humano.

Estudios in vitro del metabolismo en microsomas hepáticos del ser humano sugieren que DM1, un componente de trastuzumab emtansina, es metabolizado por CYP3A4 principalmente y en menor grado por CYP3A5. DM1 no induce ni inhibe in vitro el metabolismo mediado por el citocromo P450. La coadministración de Kadcylyl con potentes inhibidores de CYP3A exige especial precaución.

Efectos adversos: Ensayos clínicos

La seguridad de Kadcylyl se ha evaluado en más de 880 pacientes en estudios clínicos. En la tabla 6 se resumen las reacciones adversas (RA) notificadas en relación con el uso de Kadcylyl en los estudios clínicos.

Categorías de frecuencia utilizadas en este apartado: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente

($\geq 1/100$ a $< 1/10$) o poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Tabla 6 Resumen de las RA en los pacientes tratados con Kadcyła

RA (MedDRA)	Kadcyła		
	Todos los grados (%) n = 882	Grado 3-5 (%) n = 882	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Trombocitopenia	31,4	11,3	muy frecuente
Anemia	15,4	2,8	muy frecuente
Neutropenia	6,5	1,9	frecuente
Trastornos cardiacos			
Disfunción ventricular izquierda	2,0	0,3	frecuente
Trastornos oculares			
Sequedad ocular	5,4	0,0	frecuente
Lagrimeo	4,8	0,0	frecuente
Visión borrosa	4,8	0,0	frecuente
Conjuntivitis	4,0	0,0	frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	42,3	1,0	muy frecuente
Estreñimiento	25,5	0,6	muy frecuente
Vómitos	20,7	0,8	muy frecuente
Diarrea	20,3	0,9	muy frecuente

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

RA (MedDRA)	Kadcyla		
Por órganos y sistemas	Todos los grados (%) n = 882	Grado 3-5 (%) n = 882	Frecuencia
Sequedad de boca	17,9	0,0	muy frecuente
Dolor abdominal	17,9	0,9	muy frecuente
Estomatitis	14,5	0,1	muy frecuente
Dispepsia	9,0	0,1	frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga	45,4	3,2	muy frecuente
Pirexia	22,9	0,2	muy frecuente
Astenia	13,9	0,8	muy frecuente
Escalofríos	11,0	0,0	muy frecuente
Edema periférico	8,4	0,1	frecuente
Trastornos hepatobiliares			
Hiperplasia nodular regenerativa	0,1	0,0	poco frecuente
Hipertensión portal	0,1	0,0	poco frecuente
Trastornos del sistema inmunitario			
Hipersensibilidad al fármaco	2,6	0,0	frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			
Reacción relacionada con la infusión	4,5	0,1	frecuente
Exploraciones complementarias			
Elevación de las transaminasas	28,0	7,0	muy frecuente
Elevación de la fosfatasa alcalina sérica	5,9	0,3	frecuente
Trastornos del metabolismo y la nutrición			
Hipopotasemia	15,4	3,3	muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor musculoesquelético	39,0	3,1	muy frecuente
Artralgia	18,8	0,9	muy frecuente

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

RA (MedDRA)	Kadcyla		
Por órganos y sistemas	Todos los grados (%) n = 882	Grado 3-5 (%) n = 882	Frecuencia
Mialgia	12,5	0,3	muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	28,7	0,6	muy frecuente
Neuropatía periférica	21,3	1,8	muy frecuente
Mareos	9,4	0,2	frecuente
Disgeusia	7,4	0,0	frecuente
Trastornos psíquicos			
Insomnio	10,9	0,2	muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Epistaxis	23,2	0,5	muy frecuente
Tos	19,5	0,1	muy frecuente
Disnea	14,4	1,4	muy frecuente
Neumonitis	0,9	0,1	poco frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo			
Erupción cutánea	12,0	0,0	muy frecuente
Prurito	5,3	0,1	frecuente
Trastornos vasculares			
Hipertensión	6,1	0,9	frecuente

Alteraciones analíticas

En la tabla siguiente se recogen las alteraciones analíticas observadas en pacientes tratados con Kadcyla en el estudio clínico TDM4370g/BO21977.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Tabla 7 Alteraciones analíticas en pacientes del estudio TDM4370g/BO21977

Alteraciones analíticas	Trastuzumab emtansina		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Hepáticas			
Bilirrubina	15	<1	0
ASAT	98	7	<1
ALAT	81	5	<1
Hematológicas			
Recuento	83	14	2
Hemoglobina	59	3	1
Recuento de	37	3	<1
Potasio			
Potasio	29	3	0

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

Código ATC: No está disponible aún.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia en las concentraciones de 100 y 160 mg / mL.

- Evaluación farmacológica.
- Protección de datos según decreto 2085 de 2002.
- Nueva Forma Farmacéutica.
- Nueva Concentración.

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

Composición:

Cada vial contiene 160 mg/8 mL de trastuzumab emtansina - T-DM1.

Cada vial contiene 100 mg/5 mL de trastuzumab emtansina - T-DM1.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Forma farmacéutica: Polvo estéril para concentrado para solución para infusión.

Indicaciones: Cáncer de seno metastásico (MBC)- Kadcylla (Trastuzumab emtansina / T-DM1), en monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2-positivo metastásico o localmente avanzado, que hayan recibido tratamiento previo con trastuzumab y un taxano.

Contraindicaciones: Kadcylla está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al trastuzumab emtansina (T-DM1) o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Los pacientes tratados con Kadcylla han de presentar un estado tumoral HER2-positivo confirmado mediante una prueba de sobreexpresión de HER2 o amplificación génica.

Toxicidad pulmonar:

En estudios clínicos con Kadcylla se han descrito casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), neumonitis inclusive, que en algunos casos dieron lugar a un síndrome de dificultad respiratoria aguda o tuvieron un desenlace mortal. Entre los signos y síntomas se hallan disnea, tos, fatiga e infiltrado pulmonar.

Se recomienda suspender definitivamente el tratamiento con Kadcylla en los pacientes diagnosticados de EPI o neumonitis.

Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas o de comorbilidad pueden correr un mayor riesgo de sufrir un episodio pulmonar.

Hepatotoxicidad:

Durante el tratamiento con Kadcylla en estudios clínicos se ha descrito hepatotoxicidad, sobre todo en la forma de elevación de las transaminasas séricas (transaminitis de grado 1-4). Las elevaciones de las transaminasas fueron transitorias por lo general. Se ha observado un efecto acumulativo de Kadcylla sobre las transaminasas, pero los valores se recuperaron en general tras la retirada de Kadcylla. Se han notificado

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

graves trastornos hepatobiliares en pacientes tratados con Kadcyly en los estudios clínicos. En el momento de la notificación no estaba clara la relación de los trastornos hepatobiliares graves con Kadcyly. Antes de empezar el tratamiento y antes de cada dosis de Kadcyly debe controlarse la función hepática. No se ha estudiado Kadcyly en pacientes con cifras de transaminasas séricas $>2,5$ veces el LSN o de bilirrubina total $>1,5$ veces el LSN antes de comenzar el tratamiento. Se suspenderá definitivamente el tratamiento con Kadcyly en los pacientes con las transaminasas séricas >3 veces el LSN y cifras concomitantes de bilirrubina total >2 veces el LSN. La reducción posológica o la suspensión del tratamiento por elevación de las transaminasas séricas y de la bilirrubina total se describen en Posología y forma de administración: **Modificación de la dosis.**

En muestras de biopsias hepáticas se han identificado algunos casos de hiperplasia nodular regenerativa (HNR). La HNR es una enfermedad hepática muy infrecuente, caracterizada por una transformación benigna generalizada del parénquima hepático en pequeños nódulos regenerativos. La HNR puede causar hipertensión portal no cirrótica. El diagnóstico de HNR solamente puede confirmarse mediante un análisis histopatológico. La posibilidad de HNR debe considerarse en todos los pacientes con síntomas clínicos de hipertensión portal, pero con cifras normales de transaminasas y sin signos de cirrosis. Ante un diagnóstico de HNR, el tratamiento con Kadcyly ha de suspenderse definitivamente.

Disfunción ventricular izquierda:

Los pacientes tratados con Kadcyly corren un riesgo mayor de sufrir una disfunción ventricular izquierda. Se ha observado una fracción de eyección ventricular izquierda

$<40\%$ en pacientes tratados con Kadcyly; por lo tanto, la insuficiencia cardíaca congestiva sintomática es un riesgo potencial. Se deben realizar pruebas estándar de la función cardíaca (ecocardiografía o ventriculografía isotópica [MUGA]) antes de iniciar el tratamiento con Kadcyly y periódicamente después (por ejemplo: cada tres meses). No se ha estudiado el tratamiento con Kadcyly en pacientes con una FEVI $<50\%$, previo a la iniciación del tratamiento.

Directrices específicas sobre modificaciones de la dosis y retirada del tratamiento se hallan en 2.2 Posología y forma de administración: **Modificación de la dosis.**

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Reacciones relacionadas con la infusión:

No se ha estudiado el tratamiento con Kadcyly en pacientes en los que se había suspendido definitivamente la administración de trastuzumab a causa de reacciones relacionadas con la infusión (RRI). No se recomienda el tratamiento con Kadcyly en tales pacientes.

En los estudios clínicos con Kadcyly se han descrito RRI, caracterizadas por uno o más de los síntomas siguientes: rubefacción, escalofríos, pirexia, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmos y taquicardia. En general, estos síntomas no fueron graves. En la mayoría de los pacientes, estas reacciones se habían resuelto al cabo de algunas horas o un día de acabada la infusión. En pacientes con RRI graves debe interrumpirse el tratamiento con Kadcyly. En el caso de una RRI potencialmente mortal, debe suspenderse definitivamente el tratamiento con Kadcyly.

Reacciones de hipersensibilidad:

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar posibles reacciones de hipersensibilidad, sobre todo durante la primera infusión. En los estudios clínicos con Kadcyly se han observado graves reacciones alérgicas o anafilácticas a la infusión. Se debe disponer de los medicamentos y el equipamiento para emergencias necesarios para tratar inmediatamente tales reacciones.

Trombocitopenia:

Se ha descrito trombocitopenia o disminución del recuento de plaquetas en pacientes tratados con Kadcyly en los estudios clínicos. La mayoría de ellos presentaba episodios de trombocitopenia de grado 1 o 2 ($\geq 50.000/\text{mm}^3$), alcanzándose el nadir en el día 8 y mejorando en general hasta un grado 0 o 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$) en la siguiente dosis prevista. En los ensayos clínicos, la incidencia y la gravedad de la trombocitopenia fueron mayores entre los pacientes asiáticos.

Independientemente de la raza, la incidencia de episodios hemorrágicos graves fue baja en los pacientes tratados con Kadcyly.

Durante el tratamiento con Kadcyly debe vigilarse estrechamente a los pacientes con trombocitopenia ($\leq 100.000/\text{mm}^3$) y a los que estén tomando anticoagulantes. Se recomienda controlar el recuento plaquetario antes de cada dosis de Kadcyly. No se ha estudiado Kadcyly en pacientes con

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

un recuento $\leq 100.000/\text{mm}^3$ antes de empezar el tratamiento. Si la cifra de plaquetas cae hasta un grado 3 o superior ($< 50.000/\text{mm}^3$), no se debe administrar Kadcyly hasta que retorne al grado 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$).

Véase 2.2 Posología y forma de administración: Modificación de la dosis.

Neurotoxicidad:

En los estudios clínicos con Kadcyly se ha descrito neuropatía periférica, sobre todo de grado 1 y predominantemente sensorial. En caso de neuropatía periférica de grado 3 o 4, el tratamiento con Kadcyly debe suspenderse temporalmente hasta la resolución de los síntomas o hasta que descienda a un grado ≤ 2 . Se mantendrá una vigilancia clínica sistemática de signos y síntomas de neurotoxicidad.

Extravasación:

En los estudios clínicos con Kadcyly se han observado reacciones secundarias a una extravasación. Por lo general, estas reacciones fueron leves y consistieron en eritema, dolor a la palpación, dolor o tumefacción en el lugar de la infusión. Estas reacciones se produjeron más frecuentemente dentro de las 24 horas siguientes a la infusión. Hasta el momento no se conoce ningún tratamiento específico para la extravasación de Kadcyly. El lugar de la infusión debe vigilarse estrechamente para detectar si se produce una infiltración subcutánea durante la administración del medicamento.

Dosificación y Grupo Etario: La posología recomendada de Kadcyly es de 3,6 mg/kg en infusión I.V. cada tres semanas (ciclo de 21 días), hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

La dosis inicial debe administrarse en infusión i.v. de 90 minutos. Se debe vigilar a los pacientes durante la infusión y al menos los 90 minutos siguientes a la dosis inicial para detectar si aparecen fiebre, escalofríos u otras reacciones a la infusión. El lugar de la infusión debe vigilarse estrechamente para detectar si se produce una infiltración subcutánea durante la administración del medicamento (v. 2.3.1 Advertencias y precauciones generales: Extravasación).

Si infusiones previas se toleraron bien, las dosis siguientes de Kadcyly pueden administrarse en infusión de 30 minutos, manteniendo a los pacientes en observación durante las infusiones y al menos los 30 minutos siguientes.

Si el paciente presenta síntomas relacionados con la infusión, la infusión

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

de Kadcyly puede realizarse a una velocidad menor o interrumpirse (v. 2.3.1 Advertencias y precauciones generales). En presencia de reacciones a la infusión potencialmente mortales debe suspenderse la administración de Kadcyly.

- **Dosis retrasadas u omitidas:**

Si se omite una dosis prevista, debe administrarse después lo antes posible, sin esperar hasta el ciclo siguiente. La pauta de administración debe ajustarse para mantener un intervalo de 3 semanas entre dos dosis consecutivas. La velocidad de infusión puede ser la que haya tolerado el paciente más recientemente.

- **Modificación de la dosis:**

El manejo terapéutico de los eventos adversos sintomáticos puede requerir una interrupción temporal de la administración, una reducción de la dosis o la retirada de Kadcyly según las directrices contenidas en las tablas 1-5.

La dosis de Kadcyly no debe incrementarse de nuevo tras una reducción.

Vía de Administración: Infusión intravenosa (I.V.).

Interacciones: Con Kadcyly no se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas en el ser humano.

Estudios in vitro del metabolismo en microsomas hepáticos del ser humano sugieren que DM1, un componente de trastuzumab emtansina, es metabolizado por CYP3A4 principalmente y en menor grado por CYP3A5. DM1 no induce ni inhibe in vitro el metabolismo mediado por el citocromo P450. La coadministración de Kadcyly con potentes inhibidores de CYP3A exige especial precaución.

Efectos adversos:

Ensayos clínicos

La seguridad de Kadcyly se ha evaluado en más de 880 pacientes en estudios clínicos. En la tabla 6 se resumen las reacciones adversas (RA) notificadas en relación con el uso de Kadcyly en los estudios clínicos.

Categorías de frecuencia utilizadas en este apartado: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) o poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 6 Resumen de las RA en los pacientes tratados con Kadcyly

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

RA (MedDRA)	Kadcyla		
Por órganos y sistemas	Todos los grados (%) n = 882	Grado 3-5 (%) n = 882	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Trombocitopenia	31,4	11,3	muy frecuente
Anemia	15,4	2,8	muy frecuente
Neutropenia	6,5	1,9	frecuente
Trastornos cardíacos			
Disfunción ventricular izquierda	2,0	0,3	frecuente
Trastornos oculares			
Sequedad ocular	5,4	0,0	frecuente
Lagrimeo	4,8	0,0	frecuente
Visión borrosa	4,8	0,0	frecuente
Conjuntivitis	4,0	0,0	frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	42,3	1,0	muy frecuente
Estreñimiento	25,5	0,6	muy frecuente
Vómitos	20,7	0,8	muy frecuente
Diarrea	20,3	0,9	muy frecuente

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

RA (MedDRA)	Kadcyla		
Por órganos y sistemas	Todos los grados (%) n = 882	Grado 3-5 (%) n = 882	Frecuencia
Sequedad de boca	17,9	0,0	muy frecuente
Dolor abdominal	17,9	0,9	muy frecuente
Estomatitis	14,5	0,1	muy frecuente
Dispepsia	9,0	0,1	frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga	45,4	3,2	muy frecuente
Pirexia	22,9	0,2	muy frecuente
Astenia	13,9	0,8	muy frecuente
Escalofríos	11,0	0,0	muy frecuente
Edema periférico	8,4	0,1	frecuente
Trastornos hepato biliares			
Hiperplasia nodular regenerativa	0,1	0,0	poco frecuente
Hipertensión portal	0,1	0,0	poco frecuente
Trastornos del sistema inmunitario			
Hipersensibilidad al fármaco	2,6	0,0	frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			
Reacción relacionada con la infusión	4,5	0,1	frecuente
Exploraciones complementarias			
Elevación de las transaminasas	28,0	7,0	muy frecuente
Elevación de la fosfatasa alcalina sérica	5,9	0,3	frecuente
Trastornos del metabolismo y la nutrición			
Hipopotasemia	15,4	3,3	muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor musculoesquelético	39,0	3,1	muy frecuente
Artralgia	18,8	0,9	muy frecuente

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

RA (MedDRA)	Kadcyla		
Por órganos y sistemas	Todos los grados (%) n = 882	Grado 3-5 (%) n = 882	Frecuencia
Mialgia	12,5	0,3	muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	28,7	0,6	muy frecuente
Neuropatía periférica	21,3	1,8	muy frecuente
Mareos	9,4	0,2	frecuente
Disgeusia	7,4	0,0	frecuente
Trastornos psíquicos			
Insomnio	10,9	0,2	muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Epistaxis	23,2	0,5	muy frecuente
Tos	19,5	0,1	muy frecuente
Disnea	14,4	1,4	muy frecuente
Neumonitis	0,9	0,1	poco frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo			
Erupción cutánea	12,0	0,0	muy frecuente
Prurito	5,3	0,1	frecuente
Trastornos vasculares			
Hipertensión	6,1	0,9	frecuente

Alteraciones analíticas

En la tabla siguiente se recogen las alteraciones analíticas observadas en pacientes tratados con Kadcyla en el estudio clínico TDM4370g/BO21977.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Tabla 7 Alteraciones analíticas en pacientes del estudio TDM4370g/BO21977:

Alteraciones analíticas	Trastuzumab emtansina		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Hepáticas			
Bilirrubina	15	<1	0
ASAT	98	7	<1
ALAT	81	5	<1
Hematológicas			
Recuento	83	14	2
Hemoglobina	59	3	1
Recuento de	37	3	<1
Potasio			
Potasio	29	3	0

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

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

Esta Sala considera que el principio activo TRASTUZUMAB EMTANSINA - T-DM1 no cumple con los requisitos para ser declarado como nueva entidad química con base en lo establecido en el párrafo de artículo 1 del decreto 2085 de 2002 específicamente sobre modificaciones que impliquen cambios en la farmacocinética.

3.1.3.2. ILARIS

Expediente : 20059178
Radicado : 2013018409
Fecha : 2013/02/21

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada vial contiene 150 mg de canakinumab.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para inyección,

Indicaciones: Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJIS)

Ilaris está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJIS) en pacientes mayores de 2 años de edad.

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

Precauciones y Advertencias: Infecciones

Ilaris se asocia a una mayor incidencia de infecciones graves. Los médicos deben ser precavidos cuando administren Ilaris a pacientes con infecciones, antecedentes de infecciones recidivantes o enfermedades subyacentes que puedan predisponerlos a sufrir infecciones.

Tratamiento de la AIJIS

- No se debe iniciar ni continuar el tratamiento con Ilaris en pacientes con infecciones activas que necesiten intervención médica. Se han notificado casos aislados de infecciones inusuales u oportunistas durante el tratamiento con Ilaris; no obstante, se desconoce la posible relación causal de Ilaris con tales acontecimientos.

No se recomienda la administración de Ilaris junto con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) porque ello puede aumentar el riesgo de infecciones graves (véase el apartado Interacciones).

Se desconoce si el uso de inhibidores de la IL1, entre los que se encuentra Ilaris, aumenta el riesgo de reactivación de la tuberculosis o de infecciones oportunistas. Antes de iniciar el tratamiento es indispensable examinar a todos los pacientes para determinar si padecen una infección tuberculosa, ya sea activa o latente. En particular en los pacientes adultos, esta evaluación incluirá una anamnesis detallada. También deberán realizarse en todos los pacientes las pruebas de cribado que correspondan, como la prueba cutánea de la tuberculina (PPD), la prueba de producción de interferón γ (IGRA) o una radiografía de tórax (puede que rijan recomendaciones locales). Se debe

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

observar estrechamente a los pacientes durante el tratamiento con Ilaris y después de él para detectar posibles signos y síntomas de tuberculosis. A todos los pacientes se les indicará que acudan al médico si aparecen signos o síntomas indicativos de tuberculosis (como tos persistente, pérdida de peso o febrícula) durante el tratamiento con Ilaris. Si la prueba cutánea de la tuberculina (PPD) pasa de negativa a positiva (conversión), sobre todo en el caso de pacientes de alto riesgo, debe pensarse en utilizar otros medios de cribado de la infección tuberculosa.

Tumores malignos

Se han comunicado tumores malignos en pacientes tratados con Ilaris. No se sabe cuál es el riesgo de aparición de tumores malignos que se asocia a un tratamiento contra la interleucina-1 (IL1).

Reacciones de hipersensibilidad

Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento con Ilaris. La mayoría de tales reacciones fueron leves. Aunque durante el desarrollo clínico de Ilaris en más de 2300 pacientes no se notificaron reacciones anafilactoides o anafilácticas, no se puede descartar el riesgo de que se produzcan reacciones graves de hipersensibilidad, que no son infrecuentes tras la inyección de proteínas (véanse los apartados contraindicaciones y reacciones adversas).

Vacunas

Las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con Ilaris (véase el apartado interacciones).

Neutrocitopenia

Se ha observado neutrocitopenia con fármacos inhibidores de la IL1, entre los que se encuentra Ilaris. No debe iniciarse un tratamiento con Ilaris en pacientes que presenten neutrocitopenia. Se recomienda determinar la cifra de neutrófilos antes de comenzar el tratamiento (véase el apartado reacciones adversas).

Síndrome de activación macrofágica (pacientes con AIJS)

El síndrome de activación macrofágica (SAM) es un trastorno conocido y potencialmente mortal, que puede manifestarse en pacientes aquejados de afecciones reumáticas, especialmente en los pacientes con AIJS, y debe recibir un tratamiento radical. Los médicos han de estar atentos a los síntomas de infección o de agravamiento de la AIJS, pues tales síntomas son desencadenantes conocidos del SAM. La experiencia de uso en los ensayos clínicos indica que Ilaris no aumenta la incidencia de SAM en los pacientes con AIJS, si bien no se puede sacar ninguna conclusión definitiva al respecto.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Dosificación y Grupo Etario: Posología en la AIJS

En los pacientes con AIJS que pesen $\geq 7,5$ kg, la dosis recomendada de Ilaris es de 4 mg/kg (hasta 300 mg como máximo) administrada cada cuatro semanas por inyección subcutánea.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

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

Disfunción hepática

No se ha estudiado específicamente el uso de Ilaris en pacientes con disfunción hepática. Dado que Ilaris es una inmunoglobulina G humana, no es de esperar que la disfunción hepática modifique su farmacocinética.

Pacientes pediátricos

AIJS

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Ilaris en pacientes con AIJS menores de 2 años de edad.

Pacientes geriátricos

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes geriátricos.

Modo de administración

Inyección subcutánea.

AIJS

Tras recibir las instrucciones pertinentes sobre la técnica de inyección, los pacientes (o los cuidadores de los mismos) pueden inyectar Ilaris si el médico lo considera conveniente y con supervisión médica, si procede.

Vía de Administración: Inyección subcutánea.

Interacciones: No se han llevado a cabo estudios formales para investigar las interacciones entre Ilaris y otros medicamentos.

Las citocinas que estimulan la inflamación crónica, como la IL1 β , pueden suprimir la expresión de las enzimas del CYP450 hepático. Por eso, cuando se instaura un tratamiento con un inhibidor potente de una citocina, como el canakinumab, la expresión (de las enzimas) del CYP450 puede volver a la normalidad. Ello reviste importancia clínica en el caso de los sustratos (de las enzimas) del CYP450 que tienen un estrecho margen terapéutico y cuya dosis se ajusta individualmente. Al iniciar un tratamiento con canakinumab en los pacientes que estén recibiendo este tipo de medicamentos, es necesario

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

realizar un análisis farmacológico del efecto o de la concentración del principio activo y, si procede, ajustar la dosis del medicamento de forma individual. En los estudios clínicos, Ilaris se ha administrado con fármacos hipouricemiantes sin que se observaran problemas de toxicidad (véase el apartado estudios clínicos).

La administración de otro bloqueante de la IL1 junto con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) se ha asociado a una mayor incidencia de infecciones graves. No se recomienda la administración simultánea de Ilaris con inhibidores del TNF porque ello puede incrementar el riesgo de infecciones graves.

No hay datos acerca de los efectos de las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) ni de la transmisión secundaria de infecciones por dichas vacunas en pacientes tratados con Ilaris. Por consiguiente, no deben administrarse simultáneamente vacunas atenuadas con Ilaris. En la medida de lo posible, se recomienda que los pacientes pediátricos y adultos hayan finalizado todas las vacunas necesarias, de conformidad con las directrices de vacunación vigentes, antes de iniciar el tratamiento con Ilaris.

Los resultados de un estudio de adultos sanos demostraron que una dosis única de 300 mg de Ilaris no modifica la inducción ni la persistencia de las respuestas humorales (inmunoglobulínicas) tras la administración de vacunas antigripales y de vacunas antimeningocócicas a base de proteínas glucosiladas.

Efectos Adversos: Resumen del perfil toxicológico

Más de 2300 sujetos han recibido Ilaris, entre ellos aproximadamente 250 niños (de entre 2 y 17 años de edad), en estudios intervencionistas llevados a cabo en pacientes con CAPS, AIJIS, artritis gotosa u otras enfermedades mediadas por la IL1 β , y en voluntarios sanos.

Las reacciones adversas que se notificaron con mayor frecuencia fueron las infecciones, especialmente las infecciones de las vías respiratorias altas. La mayor parte de los acontecimientos fueron entre leves y moderados, aunque se observaron infecciones graves. No se ha visto ningún efecto sobre la clase o la frecuencia de las reacciones adversas con el tratamiento prolongado.

Se han registrado reacciones de hipersensibilidad en los pacientes tratados con Ilaris (véanse los apartados contraindicaciones y advertencias y precauciones).

CAPS

Un total de 194 pacientes adultos y pediátricos con CAPS (que incluían los siguientes síndromes: FCAS/FCU, MWS y NOMID/CINCA) han recibido Ilaris en los ensayos clínicos. Se ha investigado la inocuidad de Ilaris en comparación con el placebo en un ensayo clínico fundamental de fase III, que

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

abarcó un período sin enmascaramiento de 8 semanas (Parte I), seguido por un período de retirada aleatorizada con doble enmascaramiento y comparativo con placebo de 24 semanas (Parte II) y por otro período de tratamiento con llaris sin enmascaramiento de 16 semanas de duración (Parte III). Todos los pacientes recibieron 150 mg de llaris por vía subcutánea, o 2 mg/kg si su peso corporal se situaba entre ≥ 15 kg y ≤ 40 kg (véase el apartado ESTUDIOS CLINICOS).

Tabla 1 Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en el ensayo clínico fundamental de pacientes con CAPS.

En los estudios de larga duración que se realizaron sin enmascaramiento y con aumento de la dosis, se notificaron con más frecuencia infecciones (gastroenteritis, infección de las vías respiratorias e infección de las vías respiratorias altas), vómitos y mareos en el grupo que recibió la dosis de 600 mg u 8 mg/kg que en los otros grupos posológicos.

Anomalías de laboratorio

AIJIS

En los ensayos clínicos, se administró llaris a un total de 201 pacientes con AIJIS de entre 2 y <20 años de edad. La inocuidad de llaris en comparación con el placebo se investigó en dos estudios fundamentales de fase III (véase el apartado estudios clínicos).

Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$); de frecuencia desconocida (no se puede calcular con los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2 Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos fundamentales de pacientes con Aijis.

Anomalías de laboratorio (Aijis)

Hematología

Se notificaron cifras reducidas de leucocitos $\leq 0,8 \times$ límite inferior del intervalo normal de valores (LIN) en 5 pacientes (el 10,4%) del grupo de llaris y en 2 (el 4,0%) del grupo del placebo.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Se notificaron disminuciones transitorias de la cifra absoluta de neutrófilos (CAN) de hasta por debajo de $1 \times 10^9/l$ en 3 pacientes (el 6,0%) del grupo de llaris y en 1 paciente del grupo del placebo (el 2,0%). Se apreció un caso de CAN $< 0,5 \times 10^9/l$ en el grupo de llaris, pero ningún caso similar en el del placebo (véase el apartado advertencias y precauciones).

Se observaron reducciones leves y pasajeras ($< LIN$ y $> 75 \times 10^9/l$) de la cifra de trombocitos en 3 (el 6,3%) pacientes tratados con llaris y en 1 (el 2,0%) paciente del grupo del placebo.

ALAT/ASAT

Se registraron elevaciones de alanina-aminotransferasa (ALAT) y aspartato-aminotransferasa (ASAT) $> 3 \times$ límite superior del intervalo normal de valores (LSN) en 2 pacientes tratados con llaris (el 4,1%) y 1 paciente de grupo del placebo (el 2,0%). A la siguiente consulta, todos los pacientes tenían valores normales.

Artritis gotosa

Más de 700 pacientes con artritis gotosa recibieron tratamiento con llaris en dosis de entre 10 y 300 mg en ensayos clínicos aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con tratamiento activo, de una duración máxima de 24 semanas. Más de 250 pacientes recibieron tratamiento con la dosis recomendada de 150 mg en ensayos de fase II y III (véase el apartado Estudios Clínicos).

Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Las categorías de frecuencia se definen según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$); de frecuencia desconocida (no se puede calcular con los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 3 Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los estudios de pacientes con artritis gotosa.

Reacciones en el lugar de la inyección

Se notificaron reacciones en el lugar de la inyección en el 1,2% de los pacientes con artritis gotosa que recibieron tratamiento con llaris en los estudios clínicos

Anomalías de laboratorio (artritis gotosa)

Hematología

Se notificaron cifras reducidas de leucocitos $\leq 0,8 \times$ límite inferior del intervalo normal de valores (LIN) en el 6,7% de los pacientes tratados con llaris y en el 1,4% de los tratados con acetónido de triamcinolona. Se notificaron

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

disminuciones de la cifra absoluta de neutrófilos (CAN) de hasta por debajo de $1 \times 10^9/l$ en el 2% de los pacientes de los ensayos comparativos. También se observaron casos aislados de CAN $< 0,5 \times 10^9/l$ (véase el apartado advertencias y precauciones).

En los estudios clínicos comparativos con tratamiento activo en pacientes con artritis gotosa, la incidencia de reducciones leves y pasajeras ($< LIN$ y $> 75 \times 10^9/l$) de la cifra de trombocitos fue mayor con Ilaris (12,7%) que con el tratamiento de comparación (7,7%).

Ácido úrico

Se observó un aumento de la concentración de ácido úrico (0,7 mg/dl a la semana 12 y de 0,5 mg/dl a la semana 24) después del tratamiento con Ilaris en los ensayos comparativos sobre artritis gotosa. Ilaris no mermó la capacidad del tratamiento hipouricemiante de reducir las concentraciones de ácido úrico. En otro estudio, no se observaron elevaciones del ácido úrico en los pacientes que iniciaron un tratamiento hipouricemiante. Tampoco se observaron aumentos del ácido úrico en los ensayos clínicos realizados en pacientes no aquejados de artritis gotosa.

ALAT/ASAT

En los grupos tratados con Ilaris, se registraron pequeñas elevaciones (medias y medianas) de la alanina-aminotransferasa (ALAT) o de la aspartato-aminotransferasa (ASAT) entre el inicio y el final del estudio en comparación con los grupos que recibieron acetónido de triamcinolona; sin embargo, la incidencia de variaciones clínicamente significativas (≥ 3 x límite superior del intervalo normal de valores) fue mayor en los pacientes tratados con acetónido de triamcinolona (del 2,5% tanto en el caso de la ASAT como en el de la ALAT) que en los que recibieron Ilaris (del 1,6% en el caso de la ALAT y el 0,8% en el de la ASAT).

Triglicéridos

En los ensayos comparativos con tratamiento activo de pacientes con artritis gotosa, hubo un aumento medio de triglicéridos de 33,5 mg/dl con Ilaris y una disminución moderada de triglicéridos de $-3,1$ mg/dl con el acetónido de triamcinolona. El porcentaje de pacientes con elevaciones de los triglicéridos > 5 x LSN fue del 2,4% con Ilaris y del 0,7% con el acetónido de triamcinolona. Se desconoce la trascendencia clínica de esta observación.

Población geriátrica

El perfil toxicológico observado en pacientes ≥ 65 años de edad no presenta diferencias significativas (con respecto al de los pacientes más jóvenes).

Condición de Venta: Venta bajo fórmula médica.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Código ATC: L04AC08.

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

- Evaluación farmacológica.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Clasificación como nueva entidad química y protección de los datos de prueba según decreto 2085 de 2002.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar estudios clínicos adicionales realizados a más largo plazo que permitan evaluar mejor la seguridad y eficacia del producto en la indicación propuesta.

3.1.3.3. STPASE

Expediente : 20058208
Radicado : 2013007476
Fecha : 2013/01/28
Interesado : Advance Scientific de Colombia Ltda.

Composición: Cada frasco vial contiene Estreptoquinasa 1.500.000 UI, y 750.000 U.I

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Terapia trombolítica en Infarto agudo del miocardio, Embolismo Pulmonar, Trombosis venosa profunda, Trombosis Arterial y Embolismo, Oclusión de la cánula arteriovenosa.

Contraindicaciones: Debido a la terapia trombolítica se incrementa el riesgo de sangrado, la estreptoquinasa está contraindicada en las siguientes condiciones: Sangrado interno activo; reciente (dentro de 2 meses), accidente cerebrovascular, cirugía intracraneal o intraespinal (Ver precauciones); neoplasma intracraneal hipertensión incontrolable severa; desordenes de coagulación incontrolables.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Fiebre: Aunque la estreptoquinasa es no pirogénica en las pruebas animales estándares, aproximadamente el 33% de los pacientes tratados con estreptoquinasa han mostrado un incremento en la temperatura corporal > 0.83°C. El tratamiento sintomático es usualmente suficiente para aliviar el malestar

Precauciones: La estreptoquinasa debe ser usada en hospitales donde estén disponibles técnicas recomendadas de monitoreo y diagnóstico.

Raras veces ha sido reportado Edema no cardiogénico pulmonar en pacientes tratados con estreptoquinasa. El riesgo de aparición es mayor en pacientes que tienen grandes infartos de miocardio y están sometidos a terapia trombolítica por ruta intracoronaria.

Administración repetida: Debido al incremento de la probabilidad de resistencia por anticuerpos anti-estreptoquinasa, la estreptoquinasa puede no ser efectiva si se administra entre 5 y 6 meses antes de la primera administración o infección estreptococcica (ej. Faringitis streptococcica, fiebre reumática aguda o glomerulonefritis aguda secundaria a infección streptococcica).

Advertencias:

Embarazo: La experiencia en mujeres embarazadas no ha mostrado que la estreptoquinasa incremente el riesgo de anomalías fetales. Si este medicamento es usado durante el embarazo la posibilidad de daño fetal es remota. Pero esto no excluye la posibilidad de daño, aunque la estreptoquinasa debe ser usada durante el embarazo únicamente si hay una necesidad claramente establecida.

Niños: La seguridad y efectividad en niños no ha sido establecida.

Lactancia: No es conocido si la estreptoquinasa es excretada en la leche materna o si tiene efectos perjudiciales en el recién nacido.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos, por bomba de infusión volumétrica 1.500.000 U.I en 60 minutos.

Vía de Administración: IV.

Interacciones: Debe tenerse en cuenta el potencial efecto hipotensor cuando la terapia con estreptoquinasa es combinada con agentes antihipertensivos tales como beta bloqueadores o gliceril trinitrato.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Existe un riesgo de hemorragia en: Pacientes que han recibido previamente heparina o derivados cumarínicos.

El efecto de la heparina puede ser rápidamente neutralizado por la administración de protamina sulfato. En caso de un tratamiento anterior con derivados cumarínicos, el valor Quick debe ser mayor a 50% antes de comenzar la lisis.

Pacientes que reciben tratamiento simultáneo con inhibidores de agregación plaquetaria. Ej, ASA (ver abajo también), fenilbutazona, dipiridamole y medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (AINES).

Pacientes que reciben tratamiento simultáneo o previo con dextranos.

Efectos Adversos: Sangrado.

Condición de Venta: Con fórmula médica.

Código ATC: B01AD01.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobación evaluación farmacológica para el producto de la referencia en las concentraciones de 1.500.000 UI, y 750.000 U.I.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información relacionada con origen y caracterización de la molécula, proceso de elaboración del principio activo y pruebas de actividad biológica. Así mismo se debe aclarar la notación numérica utilizada para expresar las cifras correspondientes en la documentación allegada por cuanto no se ajustan al sistema métrico decimal utilizado en Colombia.

3.1.3.4. AFLURIA® 0.5 mL SUSPENSIÓN INYECTABLE

Expediente : 20005066
Radicado : 2013008408
Fecha : 2013/01/29
Interesado : CSL Limited

Composición: Cada jeringa prellenada de 0.5 mL contiene:

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

A/CALIFORNIA /7/2009 (H1N1)-LIKE STRAIN HA 15 µg
A(H3N2): AN A/PERTH/16/2009 (H3N2)-LIKE STRAIN HA 15 µg
B/BRISBANE/60/2008-LIKE STRAIN HA 15 µg.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Prevención de la influenza causada por virus de influenza tipos A y B

Contraindicaciones: No usar en niños menores de 5 años. Hipersensibilidad anafiláctica a una vacunación previa contra la influenza, al huevo, neomicina, polimixina B sulfato o alguno de los constituyentes o residuos traza de esta vacuna. Se debe posponer la inmunización en personas que tengan enfermedades febriles o infección aguda.

El grupo de registros sanitarios de medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre el producto biológico Afluria 0,5 mL Suspensión inyectable Actualización de especificaciones de principio activo allegados por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar la actualización de las especificaciones de los principio activos del producto de la referencia.

3.1.3.5. AFLURIA JUNIOR 0.25 mL

Expediente : 20005194
Radicado : 2013008407
Fecha : 2013/01/29
Interesado : CSL Limited

Composición: Cada jeringa prellenada por 0.25 mL contiene:

A(H1N1): AN A/CALIFORNIA /7/2009 (H1N1)-LIKE STRAIN HA 7,5 µg
A (H3N2): AN A/PERTH/16/2009 (H3N2) - LIKE STRAIN HA 7,5µg
B: A B/BRISBANE/60/2008 - LIKE STRAIN HA 7,5 µg

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Prevención de la influenza causada por virus de influenza tipos A y B

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los huevos, a las proteínas del pollo o a cualquier constituyente o residuo de trazas de esta vacuna. Se debe posponer la inmunización en personas que hayan tenido enfermedades febriles o infección aguda.

El grupo de registros sanitarios de medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre el producto biológico Afluria Junior 0.25 mL Actualización de especificaciones de principio activo, allegados por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar la actualización de las especificaciones de los principios activos, para el producto de la referencia.

3.1.3.6. FLUVIRIN® VIAL 5 mL

Expediente : 20009679
Radicado : 2013009559
Fecha : 2013/01/31
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada dosis (0,5 mL) contiene.
A/CALIFORNIA/7/2009 (H1N1) PDM 09 (cepa análoga
A/CHRISTCHURCH/16/2010 NIB-74) 15 µg
A/PERTH/16/2009 (H3N2) (CEPA ANÁLOGA A/VICTORIA/210/2009 NYMC X -
187) 15 µg
B/BRISBANE/60/2008. (3,11) 15 µg.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Indicaciones: Prevención de la influenza causada por virus de influenza tipos A y B. La inmunización activa contra la influenza de personas a partir de 4 años de edad.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes y al huevo o proteína de gallina, no contiene más de 1 Microgramo de ovoalbumina por dosis. La vacuna puede contener residuos de beta propiolactona, nonoxinol 9, neomicina, polimixina, formaldehído o timerosal. la inmunización debe ser pospuesta en pacientes con enfermedad febril o de infección aguda.

Fluvirin no debe administrarse a personas con antecedentes de reacciones alérgicas graves (e.j anafilaxis) a las proteínas del huevo (huevo o productos derivados de huevo) o a cualquier componente de fluvirin o quienes hayan tenido reacciones potencialmente fatales a vacunaciones previas contra la influenza.

Precauciones y advertencias: si dentro de las 6 semanas de recibir una vacunación previa contra el síndrome de la influenza se desarrollo un síndrome de Guillain - Barre, la decisión de administrar fluvirin deberá basarse en una cuidadosa consideración de los riesgos y beneficios potenciales.

Si se administra fluvirin a personas inmunocomprometidas, incluyendo a los individuos que reciben tratamiento inmunosupresor, es posible que no se obtenga la respuesta inmune esperada.

El grupo de registros sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre:

- El inserto prospecto diciembre de 2012
- La Composición de cepas hemisferio sur 2013 hemisferio sur 2013, A/California/7/2009 (H1N1) pdm09 – (cepa análoga: (A/Christchurch/16/2010, NIB-74)A/Victoria/361/2011 (H3N2) (cepa análoga :A/Victoria/361/2011, IVR-165)B/Wisconsin/1/2010 (B) (cepa análoga : B/Hubei-Wujiangang/158/2009, NYMC BX-39).

Allegado por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia.

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

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

El inserto prospecto diciembre de 2012, para el producto de la referencia.

Actualización de cepas: Composición de cepas hemisferio sur 2013:

- **A/California/7/2009 (H1N1) pdm09 – (cepa análoga: (A/Christchurch/16/2010, NIB-74).**
- **A/Victoria/361/2011 (H3N2) (cepa análoga :A/Victoria/361/2011, IVR-165).**
- **B/Wisconsin/1/2010 (B) (cepa análoga: B/Hubei-Wujiagang/158/2009, NYMC BX-39).**

3.1.3.7. CETROTIDE® 0,25 mg

Expediente : 19908844
Radicado : 2013009463
Fecha : 2013/01/31
Interesado : Merck S.A.

Composición: Cada frasco vial contiene cetorelix acetato equivalente a cetorelix 0,25 mg.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Prevención de la ovulación prematura en pacientes sometidas a una estimulación ovárica controlada seguida de extracción de oocitos y técnicas de reproducción asistida.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, a hormonas peptídicas extrínsecas o manitol. Embarazo y lactancia, mujeres post-menopáusicas, pacientes con alteraciones moderadas y severas de la función renal o hepática.

El grupo de registros sanitarios de medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre:

- Cambio del método analítico para determinación de pureza del péptido.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Actualización del proceso de manufactura.
- Cambio de referencia del tapón.
- Evaluación de seguridad de los oligómeros volátiles extractables del tapón e impurezas en el producto terminado.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los cambios y actualizaciones propuestas, así como toda la información allegada bajo el radicado de la referencia.

3.1.3.8. EVICEL® SELLANTE DE FIBRINA HUMANA

Expediente : 20016974
Radicado : 2013010744
Fecha : 2013/02/04
Interesado : Johnson & Johnson de Colombia S.A.

Composición: Cada frasco vial contiene vial (1) fibrinógeno coagulable (50 -90) mg/ mL, vial (2) trombina humana (800 - 1200) IU/ mL

Forma farmacéutica: Solución estéril para irrigación

Indicaciones: Evicel se utiliza como tratamiento de respaldo en cirugías donde no son suficientes las técnicas quirúrgicas estándar, para un mejoramiento de la hemostasis. Evicel también está indicado como soporte de sutura para la hemostasis en la cirugía vascular.

Contraindicaciones y Advertencias: Evicel no debe ser aplicado por vía intravascular. Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes. Embarazo y lactancia: por lo tanto, no se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante el periodo de lactancia, a menos que, a criterio médico, el balance riesgo/beneficio sea favorable.

Advertencias especiales y precauciones de uso: Únicamente para uso epilesional. No se aplique por vía intravascular. Pueden ocurrir complicaciones tromboembólicas que pueden ser letales si por descuido se aplica el producto por vía intravascular. Con el uso de dispositivos de spray que emplean regulador de presión para administrar Evicel se ha presentado embolismo de aire o gas. Este evento parece estar relacionado con el uso del dispositivo en

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

spray a presiones más altas que las recomendadas y con la proximidad a la superficie del tejido. Cuando se aplica evicel usando un dispositivo en spray, asegúrese de usar sólo la presión dentro del rango de presión recomendada por el fabricante del dispositivo en spray. No vaporice más cerca que la distancia recomendada por el fabricante. Cuando vaporice el Evicel, deben monitorearse los cambios en la presión arterial, el pulso, la saturación de oxígeno y el valor CO₂

End tidal (extremo de flujo), debido a la posibilidad de ocurrencia de embolismo de aire o de gas.

No hay disponibilidad de datos adecuados para respaldar el uso de este producto para pegar tejidos, en neurocirugía, en aplicación mediante endoscopio flexible para el tratamiento de sangrado o en anastomosis gastrointestinales.

Antes de administrar el Evicel, se debe tener cuidado de que las partes del cuerpo, fuera del área de aplicación deseada, se encuentren suficientemente protegidas (cubiertas) para prevenir la adhesión del tejido en lugares no deseados. Al igual como con cualquier producto de proteína, las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico son posibles. Los signos e indicadores de una reacción de hipersensibilidad incluyen urticaria, urticaria generalizada, sensación de estrechez en el tórax, respiración jadeante, hipotensión y anafilaxis. En caso de que ocurran estos síntomas, debe discontinuarse de inmediato la administración del producto. En caso de shock, debe implementarse un tratamiento médico estándar para el shock. Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de productos medicinales preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen la sección de donantes, filtrado de donaciones individuales y mezcla de plasma en búsqueda de marcadores específicos de infección, y la inclusión de pasos efectivos de manufactura para la inactivación / el retiro de los virus. A pesar de ello, cuando se administran productos medicinales preparados a partir de sangre o plasma humano, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmitir agentes de infección. Esto también aplica a los virus desconocidos o emergentes y a otros patógenos.

Se considera que las medidas tomadas son efectivas para los virus con envoltura, tales como el Vih, virus de hepatitis C y virus de hepatitis B, y para los virus sin envoltura del virus de hepatitis A. Las medidas tomadas pueden ser de valor limitado contra virus sin envoltura tales como el parvovirus B19, la infección por parvovirus B19 puede ser seria para mujeres embarazadas (infección fetal) y para personas con inmunodeficiencia o con aumento de eritropoyesis (por ejemplo, anemia hemolítica).

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Se recomienda ampliamente que, cada vez que a un paciente se le aplique Evicel, se anote el nombre y número de lote del producto a objeto de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

El grupo de registros sanitarios de medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre el cambio de especificaciones del producto terminado, para producto biológico Evicel ® sellante de fibra humana (volumen de agua para inyección en proceso de producción cambio de excipientes), allegados por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar el cambio de especificaciones del producto terminado.

3.1.3.9. FACTOR VIII ANTIHEMOFÍLICO RECOMBINANTE

Expediente : 20059157
Radicado : 2013018142
Fecha : 2012/02/08
Interesado : Pharmaquila S.A.S.

Composición: Cada vial contiene Factor VIII Antihemofílico Recombinante 500 UI.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Tratamiento de la Hemofilia A y profilaxis del sangrado. El Factor VIII Antihemofílico Recombinante no contiene Factor de Von Willebrand y no está indicado para tratar la enfermedad de Von Willebrand.

Contraindicaciones: Intolerancia conocida o reacciones alérgicas a los ingredientes del preparado. La hipersensibilidad manifiesta a proteínas de ratón o hámster puede constituir una contraindicación para el uso de Factor VIII Antihemofílico Recombinante.

Precauciones: Reacciones de hipersensibilidad

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Como con cualquier otro medicamento proteico para administración intravenosa, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Los pacientes deben ser informados de que la posible aparición de opresión torácica, vértigo, hipotensión leve y náusea durante la perfusión pueden ser signos precoces de hipersensibilidad y reacción anafiláctica. Cuando sea necesario, se deberá instituir tratamiento para la hipersensibilidad, incluyendo un tratamiento sintomático. Si se produjera una reacción anafiláctica, se interrumpirá inmediatamente la inyección o la perfusión y los pacientes deben contactar con su médico. En caso de shock, se seguirán las pautas médicas habituales para su tratamiento.

Anticuerpos (inhibidores)

La formación de anticuerpos neutralizantes del factor VIII (inhibidores) es una complicación conocida en el tratamiento de pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores son normalmente inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, y se cuantifican en Unidades Bethesda (U.B.) modificadas, por ml de plasma. El riesgo de desarrollo de inhibidores está correlacionado con la exposición al factor VIII antihemofílico recombinante y con factores genéticos entre otros, siendo el riesgo mayor en los primeros 20 días de tratamiento. Los inhibidores raramente se forman después de los primeros 100 días de tratamiento.

Se han observado casos recurrentes de inhibidores (con título bajo), después de cambiar de un Factor VIII Antihemofílico Recombinante a otro en los pacientes que tienen un tratamiento previo de más de 100 días de exposición y que tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores.

Los pacientes tratados con Factor VIII Antihemofílico Recombinante deben ser controlados cuidadosamente mediante observación clínica y pruebas de laboratorio adecuadas para determinar la presencia de inhibidores.

Perfusión continúa

En un ensayo clínico sobre el uso de la perfusión continua en cirugía, se utilizó como en cualquier perfusión intravenosa prolongada, heparina para prevenir una tromboflebitis en la zona de perfusión.

Registro

En beneficio de los pacientes se recomienda que, siempre que sea posible, cada vez que se les administre Factor VIII Antihemofílico Recombinante, se deje constancia del nombre del medicamento y de su número de lote.

Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se requiere un dispositivo de acceso venoso central (DAVC), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el DAVC, como por

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

ejemplo, infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar de inserción del catéter.

Dosificación y Grupo Etario: El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Posología

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se corresponden con el estándar actual de la OMS para medicamentos de factor VIII. La actividad del factor VIII en plasma puede expresarse en porcentaje (referido al plasma humano normal) o bien, en Unidades Internacionales (referido al estándar internacional para el factor VIII en plasma). Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor VIII equivale a la cantidad de factor VIII presente en un ml de plasma humano normal. El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática de factor VIII en 1,5% - 2,5% de la actividad normal. La dosis requerida se determina utilizando las fórmulas siguientes:

I. UI requeridas = peso corporal (kg) × aumento deseado de factor VIII (% del normal) × 0,5

II. Aumento previsto del factor VIII (% del normal) = 2 × UI administradas/peso corporal (kg)

Tratamiento a demanda

La dosis, frecuencia y duración del tratamiento sustitutivo deberá individualizarse según las necesidades del paciente (peso, gravedad del trastorno de la función hemostática, localización e intensidad de la hemorragia, presencia de inhibidores y del nivel deseado de FVIII).

La tabla siguiente proporciona una guía de los niveles sanguíneos mínimos de factor VIII en diferentes situaciones clínicas. En el caso de las hemorragias que aparecen en la lista, el nivel de actividad del factor VIII no podrá ser inferior al nivel indicado (en % del normal), en el período correspondiente:

Grado de la hemorragia/Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (UI/dl) (%)	Frecuencia de dosificación (horas)/Duración de la terapia (días)
---	--	--

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Hemorragia Hemartrosis precoz, sangrado muscular o sangrado de la cavidad oral	20-40	Repetir cada 12 - 24 horas. Al menos 1 día hasta que el episodio hemorrágico se haya resuelto, en función del dolor, o hasta la cicatrización de la herida
Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30-60	Repetir la perfusión cada 12 - 24 horas durante 3 - 4 días o hasta que el dolor y discapacidad se hayan resuelto.
Sangrados con riesgo vital, como sangrado intracraneal, de garganta, sangrado gastrointestinal grave	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)	a) Como dosis en bolo Repetir la perfusión cada 8 - 24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida; continuar el tratamiento durante un mínimo de 7 días más para mantener una actividad de factor VIII del 30% al 60%. b) Como perfusión continua Aumentar la actividad del factor VIII antes de la cirugía con una dosis de carga como perfusión e inmediatamente continuar con una perfusión continua

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

		(en UI/Kg/h) ajustándola al aclaramiento diario del paciente y al nivel de factor VIII requerido durante un mínimo de 7 días.
--	--	---

La cantidad y frecuencia de la administración se debe adaptar a la respuesta clínica en cada caso individual. En determinadas circunstancias pueden requerirse cantidades superiores a las calculadas, especialmente en el caso de la dosis inicial.

Durante el tratamiento se recomienda controlar el nivel de factor VIII para determinar la dosis a administrar y la frecuencia con la que se debe repetir la perfusión. En el caso especial de las intervenciones de cirugía mayor, es indispensable controlar con precisión el tratamiento de sustitución mediante pruebas de la coagulación (actividad del factor VIII plasmático). La respuesta individual de cada paciente frente al factor VIII puede variar y alcanzar distintos niveles de recuperación in vivo y presentar semividas diferentes.

Perfusión continúa

Para el cálculo de la velocidad de perfusión inicial, el aclaramiento puede obtenerse realizando una curva de eliminación previa a la cirugía o bien empezar con un valor promedio (3,0-3,5 ml/kg/h) y después ajustar en función del paciente.

Velocidad de perfusión (en UI/kg/h) = Aclaramiento (en ml/h/kg) x nivel deseado de factor VIII (en UI/ml)

Profilaxis

En la profilaxis a largo plazo para prevenir hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, las dosis habituales son de 20 a 40 UI de Factor VIII Antihemofílico Recombinante por kg de peso corporal, a intervalos de 2 a 3 días.

En algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, puede ser necesario un intervalo de dosis más corto o dosis mayores.

Población pediátrica

Se ha establecido la seguridad y eficacia de Factor VIII Antihemofílico Recombinante en niños de todas las edades. Se han obtenido datos de ensayos clínicos en 61 niños menores de 6 años y datos de estudios no intervencionales en niños de todas las edades.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Pacientes con inhibidores

Debe controlarse en los pacientes el desarrollo de inhibidores del factor VIII. Si no se alcanzan los niveles de actividad plasmática de factor VIII esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, debe realizarse una prueba para determinar la presencia de inhibidores del factor VIII.

Si el inhibidor está presente en niveles inferiores a 10 Unidades Bethesda (U.B.) por ml, la administración adicional de factor VIII de coagulación de origen recombinante puede neutralizarlo y permitir el tratamiento continuado clínicamente eficaz con Factor VIII Antihemofílico Recombinante. No obstante, en presencia de un inhibidor, las dosis requeridas son variables y deben ajustarse a la respuesta clínica, y a los valores de la actividad plasmática de factor VIII que se observen. En pacientes con títulos de inhibidores superiores a 10 U.B. o con una respuesta anamnésica alta deberá considerarse la utilización del concentrado de complejo protrombínico (activado) (CCPa) o de preparados de factor VII activado recombinante (rFVIIa). Estos tratamientos deberán ser dirigidos por médicos con experiencia en el tratamiento de pacientes hemofílicos.

Forma de administración

Factor VIII Antihemofílico Recombinante debe administrarse por vía intravenosa durante varios minutos. La velocidad de administración se determinará en función del grado de bienestar del paciente (velocidad máxima de inyección: 2 ml/min).

Perfusión continúa

Factor VIII Antihemofílico Recombinante puede administrarse mediante perfusión continua. La velocidad de perfusión debe calcularse en función del aclaramiento y del nivel deseado de FVIII

Ejemplo: para un paciente de 75 Kg con un aclaramiento de 3 ml/Kg/h, la velocidad de perfusión inicial debería ser de 3 UI/Kg/h para obtener un nivel de FVIII del 100%. Para el cálculo de los ml/hora, multiplicar la velocidad de infusión en UI/Kg/h por los Kg de peso corporal/concentración de la solución (UI/ml).

	Nivel plasmático requerido de FVIII	Velocidad de perfusión IU/h/kg	Velocidad de perfusión para un paciente de 75 Kg ml/h
--	-------------------------------------	--------------------------------	--

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Aclaramiento: 3 ml/h/kg			Concentraciones de la solución de FVIIIr		
			100 UI/ml	200 UI/ml	400 UI/ml
	100 % (1 UI/ml)	3,0	2,25 0,56		1,125
	60% (0,6 UI/ml)	1,8	1,35 0,34		0,68
	40% (0,4 UI/ml)	1,2	0,9 0,225		0,45

Puede requerirse una mayor velocidad de perfusión en situaciones de aclaramiento acelerado durante hemorragias importantes o en caso de daño tisular extenso durante intervenciones quirúrgicas.

Transcurridas las 24 horas iniciales de perfusión continua, deberá recalcularse el aclaramiento a diario por medio de la ecuación del estado estacionario con el nivel medido de FVIII y la velocidad de perfusión, utilizando la siguiente ecuación:

Aclaramiento = velocidad de perfusión/nivel de FVIII real.

Durante la perfusión continua, las bolsas de perfusión deben cambiarse cada 24 horas.

Vía de Administración: Intravenosa.

Interacciones: No se conocen interacciones de Factor VIII Antihemofílico Recombinante con otros medicamentos.

Efectos Adversos: La reacción adversa más frecuentemente notificada es la formación de anticuerpos neutralizantes (prevalente en pacientes no tratados previamente o en pacientes mínimamente tratados previamente).

Las frecuencias de las reacciones adversas observadas se resumen en la tabla siguiente. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencias. Las frecuencias se definen como: Frecuentes: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes: ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), Raras: ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$) y Muy raras: ($< 1/10,000$) o de frecuencia no conocida.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Clasificación de órganos del sistema MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras / No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Formación de inhibidores del FVIII (Notificada en los ensayos clínicos de PUP y pacientes mínimamente tratados)	Formación de inhibidores del FVIII (Notificada en PTP en ensayos clínicos y estudios postcomercialización)		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacción local en el lugar de perfusión		Reacción febril relacionada con la perfusión (fiebre)	
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones dermatológicas por hipersensibilidad (prurito, urticaria, eritema)		Reacciones sistémicas de hipersensibilidad (incluyendo reacción anafiláctica, náuseas, alteración de la presión arterial, mareo)	
Trastornos del sistema nervioso				Disgeusia

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

La formación de anticuerpos neutralizantes del factor VIII (inhibidores) es una complicación conocida en el tratamiento de pacientes con hemofilia A. En

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

estudios con preparados de factor VIII recombinante, el desarrollo de inhibidores se observó principalmente en pacientes hemofílicos no tratados previamente.

Por este motivo, los pacientes deben someterse a una monitorización estrecha mediante pruebas de laboratorio y exámenes clínicos apropiados para determinar la formación de dichos inhibidores.

El Factor VIII antihemofílico recombinante ha sido utilizado en ensayos clínicos para el tratamiento de episodios hemorrágicos en 37 pacientes no tratados previamente (PUPs) y 23 pacientes mínimamente tratados previamente (MTPs, definidos como aquellos pacientes con menos de 4 días de exposición al tratamiento). Cinco de los 37 pacientes PUPs (14%) y 4 de los 23 MTPs (17%) tratados con Factor VIII antihemofílico recombinante desarrollaron inhibidores: en general, 9 de 60 (15%) desarrollaron inhibidores, 6 de 60 (10%) presentaron un título superior a 10 U.B. y 3 de 60 (5%) un título inferior a 10 U.B. El valor de la mediana de los días de exposición en la detección de inhibidores para estos pacientes fue de 9 días (rango 3-18 días).

La mediana de los días de exposición en los ensayos clínicos fue de 114 (rango 4-478 días). Cuatro de cinco pacientes, que no alcanzaron los 20 días de exposición al final del ensayo, los alcanzaron posteriormente en el seguimiento posterior al ensayo y uno de los pacientes desarrolló inhibidores con título bajo. El quinto paciente se perdió en el seguimiento.

En ensayos clínicos con 73 pacientes tratados previamente (PTPs, definidos como aquellos pacientes con más de 100 días de exposición al tratamiento), no se observaron inhibidores de-novo tras un seguimiento durante cuatro años.

En amplios estudios post-comercialización con más de 1.000 pacientes tratados con Factor VIII antihemofílico recombinante, se observó que menos del 0,2% de los pacientes tratados previamente (PTPs) habían desarrollado inhibidores de-novo. En un subgrupo de pacientes con menos de 20 días de exposición al inicio del estudio, menos del 11% desarrollaron inhibidores de-novo. Durante los ensayos, ningún paciente desarrolló títulos de anticuerpos con repercusión clínica frente a las cantidades mínimas de proteína de ratón y hámster presentes en el medicamento. Sin embargo, existe la posibilidad de reacción alérgica a los componentes del medicamento, como por ejemplo, a las pequeñas cantidades de proteína de ratón y hámster, en pacientes con cierta predisposición. Ver Contraindicaciones.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

Código ATC: B02BD02.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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

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

Composición: Cada vial contiene Factor VIII Antihemofílico Recombinante 500 UI.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Tratamiento y profilaxis del sangrado en Hemofilia A. El Factor VIII Antihemofílico Recombinante no contiene Factor de Von Willebrand y no está indicado para tratar la enfermedad de Von Willebrand.

Contraindicaciones: Intolerancia conocida o reacciones alérgicas a los ingredientes del preparado. La hipersensibilidad manifiesta a proteínas de ratón o hámster puede constituir una contraindicación para el uso de Factor VIII Antihemofílico Recombinante.

Precauciones: Reacciones de hipersensibilidad

Como con cualquier otro medicamento proteico para administración intravenosa, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Los pacientes deben ser informados de que la posible aparición de opresión torácica, vértigo, hipotensión leve y náusea durante la perfusión pueden ser signos precoces de hipersensibilidad y reacción anafiláctica. Cuando sea necesario, se deberá instituir tratamiento para la hipersensibilidad, incluyendo un tratamiento sintomático. Si se produjera una reacción anafiláctica, se interrumpirá inmediatamente la inyección o la perfusión y los pacientes deben contactar con su médico. En caso de shock, se seguirán las pautas médicas habituales para su tratamiento.

Anticuerpos (inhibidores)

La formación de anticuerpos neutralizantes del factor VIII (inhibidores) es una complicación conocida en el tratamiento de pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores son normalmente inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, y se cuantifican en

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Unidades Bethesda (U.B.) modificadas, por ml de plasma. El riesgo de desarrollo de inhibidores está correlacionado con la exposición al factor VIII antihemofílico recombinante y con factores genéticos entre otros, siendo el riesgo mayor en los primeros 20 días de tratamiento. Los inhibidores raramente se forman después de los primeros 100 días de tratamiento.

Se han observado casos recurrentes de inhibidores (con título bajo), después de cambiar de un Factor VIII Antihemofílico Recombinante a otro en los pacientes que tienen un tratamiento previo de más de 100 días de exposición y que tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores.

Los pacientes tratados con Factor VIII Antihemofílico Recombinante deben ser controlados cuidadosamente mediante observación clínica y pruebas de laboratorio adecuadas para determinar la presencia de inhibidores.

Perfusión continúa

En un ensayo clínico sobre el uso de la perfusión continua en cirugía, se utilizó como en cualquier perfusión intravenosa prolongada, heparina para prevenir una tromboflebitis en la zona de perfusión.

Registro

En beneficio de los pacientes se recomienda que, siempre que sea posible, cada vez que se les administre Factor VIII Antihemofílico Recombinante, se deje constancia del nombre del medicamento y de su número de lote.

Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se requiere un dispositivo de acceso venoso central (DAVC), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el DAVC, como por ejemplo, infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar de inserción del catéter.

Dosificación y Grupo Etario: El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Posología

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se corresponden con el estándar actual de la OMS para medicamentos de factor VIII. La actividad del factor VIII en plasma puede expresarse en porcentaje (referido al plasma

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

humano normal) o bien, en Unidades Internacionales (referido al estándar internacional para el factor VIII en plasma). Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor VIII equivale a la cantidad de factor VIII presente en un ml de plasma humano normal. El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática de factor VIII en 1,5% - 2,5% de la actividad normal. La dosis requerida se determina utilizando las fórmulas siguientes:

I. UI requeridas = peso corporal (kg) × aumento deseado de factor VIII (% del normal) × 0,5

II. Aumento previsto del factor VIII (% del normal) = 2 × UI administradas/peso corporal (kg)

Tratamiento a demanda

La dosis, frecuencia y duración del tratamiento sustitutivo deberá individualizarse según las necesidades del paciente (peso, gravedad del trastorno de la función hemostática, localización e intensidad de la hemorragia, presencia de inhibidores y del nivel deseado de FVIII).

La tabla siguiente proporciona una guía de los niveles sanguíneos mínimos de factor VIII en diferentes situaciones clínicas. En el caso de las hemorragias que aparecen en la lista, el nivel de actividad del factor VIII no podrá ser inferior al nivel indicado (en % del normal), en el período correspondiente:

Grado de la hemorragia/Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (UI/dl)	Frecuencia de dosificación (horas)/Duración de la terapia (días)
Hemorragia Hemartrosis precoz, sangrado muscular o sangrado de la cavidad oral	20-40	Repetir cada 12 - 24 horas. Al menos 1 día hasta que el episodio hemorrágico se haya resuelto, en función del dolor, o hasta la cicatrización de la herida

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30-60	Repetir la perfusión cada 12 - 24 horas durante 3 - 4 días o hasta que el dolor y discapacidad se hayan resuelto.
Sangrados con riesgo vital, como sangrado intracraneal, de garganta, sangrado gastrointestinal grave	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)	a) Como dosis en bolo Repetir la perfusión cada 8 - 24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida; continuar el tratamiento durante un mínimo de 7 días más para mantener una actividad de factor VIII del 30% al 60%. b) Como perfusión continua Aumentar la actividad del factor VIII antes de la cirugía con una dosis de carga como perfusión e inmediatamente continuar con una perfusión continua (en UI/Kg/h) ajustándola al aclaramiento diario del paciente y al nivel de factor VIII requerido durante un mínimo de 7 días.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

La cantidad y frecuencia de la administración se debe adaptar a la respuesta clínica en cada caso individual. En determinadas circunstancias pueden requerirse cantidades superiores a las calculadas, especialmente en el caso de la dosis inicial.

Durante el tratamiento se recomienda controlar el nivel de factor VIII para determinar la dosis a administrar y la frecuencia con la que se debe repetir la perfusión. En el caso especial de las intervenciones de cirugía mayor, es indispensable controlar con precisión el tratamiento de sustitución mediante pruebas de la coagulación (actividad del factor VIII plasmático). La respuesta individual de cada paciente frente al factor VIII puede variar y alcanzar distintos niveles de recuperación in vivo y presentar semividas diferentes.

Perfusión continúa

Para el cálculo de la velocidad de perfusión inicial, el aclaramiento puede obtenerse realizando una curva de eliminación previa a la cirugía o bien empezar con un valor promedio (3,0-3,5 ml/kg/h) y después ajustar en función del paciente.

Velocidad de perfusión (en UI/kg/h) = Aclaramiento (en ml/h/kg) x nivel deseado de factor VIII (en UI/ml)

Profilaxis

En la profilaxis a largo plazo para prevenir hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, las dosis habituales son de 20 a 40 UI de Factor VIII Antihemofílico Recombinante por kg de peso corporal, a intervalos de 2 a 3 días.

En algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, puede ser necesario un intervalo de dosis más corto o dosis mayores.

Población pediátrica

Se ha establecido la seguridad y eficacia de Factor VIII Antihemofílico Recombinante en niños de todas las edades. Se han obtenido datos de ensayos clínicos en 61 niños menores de 6 años y datos de estudios no intervencionales en niños de todas las edades.

Pacientes con inhibidores

Debe controlarse en los pacientes el desarrollo de inhibidores del factor VIII. Si no se alcanzan los niveles de actividad plasmática de factor VIII esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada,

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

debe realizarse una prueba para determinar la presencia de inhibidores del factor VIII.

Si el inhibidor está presente en niveles inferiores a 10 Unidades Bethesda (U.B.) por ml, la administración adicional de factor VIII de coagulación de origen recombinante puede neutralizarlo y permitir el tratamiento continuado clínicamente eficaz con Factor VIII Antihemofílico Recombinante. No obstante, en presencia de un inhibidor, las dosis requeridas son variables y deben ajustarse a la respuesta clínica, y a los valores de la actividad plasmática de factor VIII que se observen. En pacientes con títulos de inhibidores superiores a 10 U.B. o con una respuesta anamnésica alta deberá considerarse la utilización del concentrado de complejo protrombínico (activado) (CCPa) o de preparados de factor VII activado recombinante (rFVIIa). Estos tratamientos deberán ser dirigidos por médicos con experiencia en el tratamiento de pacientes hemofílicos.

Forma de administración

Factor VIII Antihemofílico Recombinante debe administrarse por vía intravenosa durante varios minutos. La velocidad de administración se determinará en función del grado de bienestar del paciente (velocidad máxima de inyección: 2 ml/min).

Perfusión continúa

Factor VIII Antihemofílico Recombinante puede administrarse mediante perfusión continua. La velocidad de perfusión debe calcularse en función del aclaramiento y del nivel deseado de FVIII

Ejemplo: para un paciente de 75 Kg con un aclaramiento de 3 ml/Kg/h, la velocidad de perfusión inicial debería ser de 3 UI/Kg/h para obtener un nivel de FVIII del 100%. Para el cálculo de los ml/hora, multiplicar la velocidad de infusión en UI/Kg/h por los Kg de peso corporal/concentración de la solución (UI/ml).

	Nivel plasmático requerido de FVIII	Velocidad de perfusión IU/h/kg	Velocidad de perfusión para un paciente de 75 Kg
--	-------------------------------------	--------------------------------	--

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Aclaramiento: 3 ml/h/kg			Concentraciones de la solución de FVIIIr		
	100 UI/ml	200 UI/ml	100 UI/ml	200 UI/ml	400 UI/ml
	100 % (1 UI/ml)	3,0	2,25 0,56		1,125
	60% (0,6 UI/ml)	1,8	1,35 0,34		0,68
	40% (0,4 UI/ml)	1,2	0,9 0,225		0,45

Puede requerirse una mayor velocidad de perfusión en situaciones de aclaramiento acelerado durante hemorragias importantes o en caso de daño tisular extenso durante intervenciones quirúrgicas.

Transcurridas las 24 horas iniciales de perfusión continua, deberá recalcularse el aclaramiento a diario por medio de la ecuación del estado estacionario con el nivel medido de FVIII y la velocidad de perfusión, utilizando la siguiente ecuación:

Aclaramiento = velocidad de perfusión/nivel de FVIII real.

Durante la perfusión continua, las bolsas de perfusión deben cambiarse cada 24 horas.

Vía de Administración: Intravenosa.

Interacciones: No se conocen interacciones de Factor VIII Antihemofílico Recombinante con otros medicamentos.

Efectos Adversos: La reacción adversa más frecuentemente notificada es la formación de anticuerpos neutralizantes (prevalente en pacientes no tratados previamente o en pacientes mínimamente tratados previamente). Las frecuencias de las reacciones adversas observadas se resumen en la tabla siguiente. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencias. Las frecuencias se definen como: Frecuentes: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes: ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), Raras: ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$) y Muy raras: ($< 1/10,000$) o de frecuencia no conocida.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Clasificación de órganos del sistema MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras / No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Formación de inhibidores del FVIII (Notificada en los ensayos clínicos de PUP y pacientes mínimamente tratados)	Formación de inhibidores del FVIII (Notificada en PTP en ensayos clínicos y estudios postcomercialización)		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacción local en el lugar de perfusión		Reacción febril relacionada con la perfusión (fiebre)	
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones dermatológicas por hipersensibilidad (prurito, urticaria, eritema)		Reacciones sistémicas de hipersensibilidad (incluyendo reacción anafiláctica, náuseas, alteración de la presión arterial, mareo)	
Trastornos del sistema nervioso				Disgeusia

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

La formación de anticuerpos neutralizantes del factor VIII (inhibidores) es una complicación conocida en el tratamiento de pacientes con hemofilia

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

A. En estudios con preparados de factor VIII recombinante, el desarrollo de inhibidores se observó principalmente en pacientes hemofílicos no tratados previamente.

Por este motivo, los pacientes deben someterse a una monitorización estrecha mediante pruebas de laboratorio y exámenes clínicos apropiados para determinar la formación de dichos inhibidores.

El Factor VIII antihemofílico recombinante ha sido utilizado en ensayos clínicos para el tratamiento de episodios hemorrágicos en 37 pacientes no tratados previamente (PUPs) y 23 pacientes mínimamente tratados previamente (MTPs, definidos como aquellos pacientes con menos de 4 días de exposición al tratamiento). Cinco de los 37 pacientes PUPs (14%) y 4 de los 23 MTPs (17%) tratados con Factor VIII antihemofílico recombinante desarrollaron inhibidores: en general, 9 de 60 (15%) desarrollaron inhibidores, 6 de 60 (10%) presentaron un título superior a 10 U.B. y 3 de 60 (5%) un título inferior a 10 U.B. El valor de la mediana de los días de exposición en la detección de inhibidores para estos pacientes fue de 9 días (rango 3-18 días).

La mediana de los días de exposición en los ensayos clínicos fue de 114 (rango 4-478 días). Cuatro de cinco pacientes, que no alcanzaron los 20 días de exposición al final del ensayo, los alcanzaron posteriormente en el seguimiento posterior al ensayo y uno de los pacientes desarrolló inhibidores con título bajo. El quinto paciente se perdió en el seguimiento. En ensayos clínicos con 73 pacientes tratados previamente (PTPs, definidos como aquellos pacientes con más de 100 días de exposición al tratamiento), no se observaron inhibidores de-novo tras un seguimiento durante cuatro años.

En amplios estudios post-comercialización con más de 1.000 pacientes tratados con Factor VIII antihemofílico recombinante, se observó que menos del 0,2% de los pacientes tratados previamente (PTPs) habían desarrollado inhibidores de-novo. En un subgrupo de pacientes con menos de 20 días de exposición al inicio del estudio, menos del 11% desarrollaron inhibidores de-novo. Durante los ensayos, ningún paciente desarrolló títulos de anticuerpos con repercusión clínica frente a las cantidades mínimas de proteína de ratón y hámster presentes en el medicamento. Sin embargo, existe la posibilidad de reacción alérgica a los componentes del medicamento, como por ejemplo, a las pequeñas cantidades de proteína de ratón y hámster, en pacientes con cierta predisposición. Ver Contraindicaciones.

Condición de Venta: Venta bajo fórmula médica.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

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

3.1.3.10. TACHOSIL

Expediente : 20059137
Radicado : 2013017925
Fecha : 2013/02/21
Interesado : Takeda S.A.S.
Fabricante : Nycomed Austria GmbH.

Composición: Cada esponja contiene: Fibrinogeno humano 5,5 mg + Trombina Humana 2.0 UI por cm²

Forma farmacéutica: Esponja medicamentosa

Indicaciones: TachoSil está indicado en adultos como tratamiento de apoyo en cirugía para mejorar la hemostasia, para favorecer el sellado tisular, y como refuerzo de sutura en cirugía vascular cuando las técnicas estándar demuestran ser insuficientes.

Contraindicaciones: TachoSil no se debe aplicar por vía intravascular. Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Precauciones: Este medicamento es únicamente para uso local.

Pueden producirse complicaciones tromboembólicas que pueden poner en peligro la vida si el preparado se administra involuntariamente por vía intravascular.

No se han obtenido datos específicos sobre el uso de este producto en neurocirugía ni en anastomosis gastrointestinales.

Al igual que con otros productos proteínicos, pueden producirse reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

El uso de TachoSil está limitado a los cirujanos con experiencia.

Advertencias: No informa.

Dosificación y Grupo Etario: El número de esponjas de TachoSil utilizadas depende del tamaño de la lesión. TachoSil no está recomendado para uso en niños menores de 18 años de edad debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia.

Vía de Administración: Intralesional.

Interacciones: La esponja puede degradarse al entrar en contacto con soluciones que contengan alcohol, yodo o metales pesados (por ejemplo, soluciones antisépticas). Deben eliminarse estas sustancias en la mayor medida posible antes de aplicar la esponja.

Efectos Adversos: Pirexia, hipersensibilidad.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

Código ATC: B02BD07.

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

- Nueva Asociación de Fibrinógeno Humano + Trombina humana.
- Nueva concentración.
- Estudios Farmacocinéticos.

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

Composición: Cada esponja contiene: Fibrinógeno humano 5,5 mg + Trombina Humana 2,0 UI por cm²

Forma farmacéutica: Esponja medicamentosa

Indicaciones: TachoSil está indicado en adultos como tratamiento de apoyo en cirugía para mejorar la hemostasia, para favorecer el sellado

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

tisular, y como refuerzo de sutura en cirugía vascular cuando las técnicas estándar demuestran ser insuficientes.

Contraindicaciones: TachoSil no se debe aplicar por vía intravascular. Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Precauciones: Este medicamento es únicamente para uso local.

Pueden producirse complicaciones tromboembólicas que pueden poner en peligro la vida si el preparado se administra involuntariamente por vía intravascular.

No se han obtenido datos específicos sobre el uso de este producto en neurocirugía ni en anastomosis gastrointestinales.

Al igual que con otros productos proteínicos, pueden producirse reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico.

El uso de TachoSil está limitado a los cirujanos con experiencia.

Dosificación y Grupo Etario: El número de esponjas de TachoSil utilizadas depende del tamaño de la lesión. TachoSil no está recomendado para uso en niños menores de 18 años de edad debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia.

Vía de Administración: Intralesional.

Interacciones: La esponja puede degradarse al entrar en contacto con soluciones que contengan alcohol, yodo o metales pesados (por ejemplo, soluciones antisépticas). Deben eliminarse estas sustancias en la mayor medida posible antes de aplicar la esponja.

Efectos Adversos: Pirexia, hipersensibilidad.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

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

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

**3.1.3.11. TRESIBA® 100 Unidades / mL
TRESIBA® 200 Unidades / mL**

Expediente : 20059262
Radicado : 2013019151
Fecha : 2013/02/22
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S.

Composición:

Cada 1 mL de solución contiene 100 Unidades de insulina Degludec (equivalente a 3.66 de insulina Degludec).

Cada 1 mL de solución contiene 200 Unidades de insulina Degludec (equivalente a 7.32 mg de insulina Degludec).

Forma farmacéutica: Solución para inyección.

Indicaciones: Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos o al alguno de los excipientes.

Advertencias y Precauciones:

Advertencias y precauciones especiales de uso

Hipoglucemia

La omisión de una comida o un ejercicio físico extenuante no planificado puede llevar a hipoglucemia.

Se puede presentar hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con la necesidad de insulina.

Los pacientes cuyo control de glucosa en sangre mejora sustancialmente (p.ej. por la intensificación de la terapia insulínica) pueden experimentar un cambio en sus síntomas habituales de advertencia de hipoglucemia y se les debe advertir al respecto. Los síntomas habituales de advertencia pueden desaparecer en los pacientes con diabetes prolongada.

Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y la fiebre, normalmente aumentan los requerimientos de insulina del paciente. Las enfermedades concomitantes en los riñones, enfermedades hepáticas o que afecten la glándula adrenal, pituitaria o tiroides pueden necesitar cambios en la dosis de insulina.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Al igual que con otros productos de insulina basal, el efecto prolongado de Tresiba® puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia.

Hiperglucemia

Se recomienda la administración de insulina de acción rápida en situaciones de hiperglucemia severa.

Una dosis inadecuada y/o la suspensión del tratamiento en los pacientes que necesitan insulina puede llevar a hiperglucemias y especialmente las infecciones pueden conducir a hiperglucemia, causando por lo tanto un aumento en los requerimientos de insulina.

Normalmente, los primeros síntomas de hiperglucemia se desarrollan gradualmente durante un periodo de horas o días. Incluyen sed, aumento en la frecuencia de la orina, náusea, vómito, somnolencia, resequead y enrojecimiento de la piel, resequead de la boca, y pérdida del apetito, al igual que olor a acetona en la boca. En la diabetes mellitus tipo 1, los eventos hiperglucémicos no tratados eventualmente conducen a cetoacidosis diabética, la cual es potencialmente fatal.

Cambio desde otros productos medicinales de insulina

El cambio de un paciente a otro tipo, marca o fabricante de insulina debe ser hecho bajo supervisión médica y puede resultar en la necesidad de un cambio en la dosis.

Combinación de tiazolidinedionas y productos medicinales de insulina

Se han informado casos de insuficiencia cardíaca al usar tiazolidinedionas combinadas con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Es necesario recordar esto si se está considerando tratamiento combinando de tiazolidinedionas y Tresiba®. Si se utiliza esta combinación, los pacientes deben ser observados por signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, ganancia de peso y edema. Se debe discontinuar el uso de tiazolidinedionas si se presenta empeoramiento de los síntomas cardíacos.

Trastorno ocular

La intensificación de la terapia insulínica con una abrupta mejoría del control glucémico puede estar asociada a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que una mejoría a largo plazo del control glucémico disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Prevención de errores médicos

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Se debe instruir a los pacientes para que verifiquen siempre la etiqueta de la insulina antes de cada inyección para evitar mezclas accidentales entre las dos concentraciones de Tresiba® al igual que de otros productos de insulina. Los pacientes deben verificar visualmente las unidades marcadas en el contador de dosis de la pluma pre-llenada. Por lo tanto, el requisito para que los pacientes se auto-inyecten es que puedan leer el contador de dosis de la pluma prellenada. Se debe instruir a los pacientes invidentes o con una visión deteriorada para que busquen siempre ayuda/asistencia de otra persona que tenga buena visión y que esté entrenada en el uso del dispositivo de insulina.

Anticuerpos contra la insulina

La administración de insulina puede causar la formación de anticuerpos contra la insulina. En raras ocasiones, la presencia de tales anticuerpos contra la insulina puede requerir de un ajuste de la dosis de insulina para corregir la tendencia a la hiperglucemia o a la hipoglucemia.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existe experiencia clínica sobre el uso de Tresiba® en mujeres embarazadas.

Los estudios en reproducción animal no han revelado ninguna diferencia entre insulina degludec y la insulina humana en relación con la embriotoxicidad y la teratogenicidad.

En general, se recomienda el control intensificado de la glucosa en sangre y el monitoreo de las mujeres embarazadas con diabetes a lo largo de todo el embarazo y al considerar el embarazo. Los requerimientos de insulina normalmente disminuyen en el primer trimestre y aumentan gradualmente durante el segundo y tercer trimestre. Después del parto, los requerimientos de insulina normalmente vuelven a los valores previos al embarazo.

Lactancia

No existe experiencia clínica con Tresiba® durante la lactancia. En ratas, la insulina degludec fue excretada en la leche; la concentración en la leche fue menor que la del plasma.

Se desconoce si la insulina degludec se excreta en la leche materna. No se anticipan efectos metabólicos en el neonato/bebé amamantado.

Fertilidad

Los estudios de reproducción animal con insulina degludec no han revelado ningún efecto adverso sobre la fertilidad.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

La capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar puede verse deteriorada como resultado de la hipoglucemia. Esto puede constituir un riesgo en situaciones en las cuales estas habilidades son de especial importancia (p.ej. al conducir un vehículo o manejar maquinaria).

Los pacientes deben ser advertidos para que tomen precauciones a fin de evitar la hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos que tienen poca o ninguna conciencia sobre los signos de advertencia de hipoglucemia o que tienen periodos frecuentes de hipoglucemia. Se debe considerar la conveniencia de conducir bajo estas circunstancias.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología:

Tresiba® es una insulina basal de acción ultra-larga para administración subcutánea una vez al día en cualquier momento del día, de preferencia a la misma hora todos los días.

La potencia de los análogos de la insulina, incluyendo insulina degludec, se expresa en unidades (U). Una (1) unidad (U) de insulina degludec corresponde a una unidad internacional (IU) de insulina humana, 1 unidad de insulina glargina o 1 unidad de insulina detemir.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, Tresiba® puede ser administrado sólo, combinado con antidiabéticos orales al igual que combinado con insulina en bolo

En la diabetes mellitus Tipo 1, Tresiba® debe combinarse con una insulina de corta/rápida acción para cubrir los requerimientos de insulina a la hora de las comidas.

Tresiba® debe dosificarse de acuerdo con las necesidades particulares del paciente. Está recomendada para optimizar el control glucémico por medio de ajustes en la dosis basados en la glucosa plasmática en ayunas.

Al igual que con todos los productos de insulina puede ser necesario un ajuste de la dosis, si el paciente presenta un aumento en su actividad física, cambia su dieta normal o durante enfermedad concomitante.

Tresiba® 100 unidades/ml y Tresiba® 200 unidades/ml

Tresiba® está disponible en dos concentraciones. En ambos casos, la dosis necesaria se marca en unidades. Las escalas de las dosis, sin embargo son diferentes para las dos concentraciones de Tresiba®.

Con Tresiba® 100 unidades/ml se puede administrar una dosis de 1–80 unidades por inyección, en escalas de 1 unidad.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Con Tresiba® 200 unidades/ml se puede administrar una dosis de 2 160 unidades por inyección, en escalas de 2 unidades. La dosis se suministra en la mitad del volumen de 100 unidades/ml de los productos de insulina basal.

El contador de la dosis muestra el número de unidades independientemente de la concentración y no se requiere ninguna conversión al pasar a un paciente a una nueva concentración.

Flexibilidad en el horario de la dosis

En ocasiones cuando no es posible una administración a la misma hora del día, Tresiba® permite flexibilidad en el momento de la administración de la insulina. Siempre se debe asegurar un mínimo de 8 horas entre inyecciones. Se advierte a los pacientes que olviden una dosis que la tomen tan pronto como se den cuenta de ello, y luego reanuden su programación habitual de dosis una vez al día.

Inicio

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

La dosis inicial recomendada es de 10 unidades seguidas de los ajustes individuales de la dosis.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Tresiba® debe ser utilizado una vez al día con la insulina a la hora de la comida y requiere posteriores ajustes individuales de la dosis.

Transferencia desde otros productos medicinales de insulina

Se recomienda un seguimiento cercano de la glucosa durante la transferencia y en las semanas siguientes. Es posible que se requieran ajustes en la dosis y en la hora de los productos concurrentes de insulina de acción rápida o de acción corta o de otros tratamientos antidiabéticos concomitantes.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

En los pacientes con diabetes tipo 2 que se encuentran en terapia con insulina basal, basal-bolo, premezclada o automezclada, se puede efectuar el cambio de insulina basal a Tresiba® unidad a unidad con base en la dosis previa de insulina basal seguida de los ajustes individuales de la dosis.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Para la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 1, se puede efectuar el cambio de insulina basal a Tresiba® unidad a unidad con base en la dosis previa de insulina basal seguida de los ajustes individuales de la dosis. En los

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

pacientes con diabetes tipo 1, que pasan de insulina basal dos veces al día o que presentan HbA1c < 8.0% al momento del cambio, es necesario calcular la dosis de Tresiba® de manera individual. Es necesario considerar una disminución de la dosis después de un ajuste individual de dosis con base en la respuesta glucémica.

Poblaciones especiales

Adultos mayores (\geq 65 años de edad): Tresiba® puede ser utilizado en los pacientes adultos mayores. Se debe intensificar el monitoreo de la glucosa y se debe ajustar la dosis de insulina de manera individual.

Deterioro renal y hepático: Tresiba® puede ser utilizado en los pacientes con deterioro renal y hepático. Se debe intensificar el monitoreo de la glucosa y se debe ajustar la dosis de insulina de manera individual.

Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tresiba® en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Los datos actualmente disponibles se detallan en Propiedades farmacocinéticas, pero no es posible hacer ninguna recomendación posológica.

Vía de administración: Tresiba® es para uso subcutáneo únicamente.

Interacciones: Se conocen diferentes productos medicinales que interactúan con el metabolismo de la glucosa.

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina
Productos medicinales anti-diabéticos orales, agonistas del receptor de GLP-1, inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO), beta-bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina
Contraceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormona del crecimiento y danazol.

Los beta-bloqueadores pueden enmascarar los síntomas de la hipoglucemia.
Octreótida/lanreótida pueden aumentar o disminuir la necesidad de insulina.
El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucémico de la insulina.

Efectos adversos: La reacción adversa reportada con mayor frecuencia durante el tratamiento es la hipoglucemia

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Sistema-órgano-clase	Frecuencia
Trastornos del sistema inmune	Rara – Hipersensibilidad
	Rara – Urticaria
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy comunes - Hipoglucemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco comunes - Lipodistrofia
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Comunes – Reacciones en el sitio de inyección
	Poco comunes – Edema periférico

Trastornos del sistema inmune

Con las preparaciones insulínicas, es posible que se presenten reacciones alérgicas.

Las reacciones alérgicas de tipo inmediato bien sea a la insulina misma o a los excipientes pueden amenazar potencialmente la vida.

Con Tresiba®, rara vez se reportó hipersensibilidad (manifestada con inflamación de lengua y labios, diarrea, náusea, cansancio y picazón) y urticaria.

Hipoglucemia

Puede presentarse hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con los requerimientos de insulina. Una hipoglucemia severa puede llevar a pérdida del conocimiento y/o convulsiones y puede resultar en un deterioro temporal o permanente de la función cerebral e incluso en la muerte. Los síntomas de la hipoglucemia normalmente se presentan de manera súbita. Pueden incluir sudor frío, piel pálida y fría, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio inusual o debilidad, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, hambre excesiva, cambios en la visión, cefalea, náusea y palpitaciones.

Lipodistrofia

Puede presentarse lipodistrofia (incluyendo lipohipertrofia, lipoatrofia) en el sitio de inyección. Una continua rotación del sitio de inyección dentro del área particular de la inyección puede ayudar reducir el riesgo de desarrollar estas reacciones.

Reacciones en el sitio de inyección

Se presentaron reacciones en el sitio de inyección (incluyendo hematoma, dolor, hemorragia, eritema, nódulos, inflamación, decoloración, prurito, calor y

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

masa en el sitio de inyección) en los pacientes tratados con Tresiba®. Estas reacciones fueron por lo general leves y transitorias y normalmente desaparecen durante el tratamiento continuo.

Población pediátrica

Tresiba® ha sido administrado a niños y adolescentes de hasta 18 años de edad para la investigación de sus Propiedades farmacocinéticas. No se ha investigado la seguridad y eficacia en niños y adolescentes.

Otras poblaciones especiales

Basados en los resultados de los estudios clínicos, la frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas observadas en los pacientes mayores y en los pacientes con deterioro renal o hepático no indican ninguna diferencia con la experiencia más amplia en la población general.

Condición de venta: Venta bajo fórmula médica.

Código ATC: No se ha asignado. Código ATC: Sin asignación.

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

- Evaluación Farmacológica.
- Inserto versión:
Tresiba® 100 Unidades /mL: STF 2013 8-9560-00-001-1 de Enero de 2013.
Tresiba® 200 Unidades /mL: STF 2013 8-9562-00-001-1 de Enero de 2013

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

Composición:

Cada 1 mL de solución contiene 100 Unidades de insulina Degludec (equivalente a 3.66 de insulina Degludec).

Cada 1 mL de solución contiene 200 Unidades de insulina Degludec (equivalente a 7.32 mg de insulina Degludec).

Forma farmacéutica: Solución para inyección.

Indicaciones: Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos o al alguno de los excipientes.

Advertencias y Precauciones:

Advertencias y precauciones especiales de uso

Hipoglucemia.

La omisión de una comida o un ejercicio físico extenuante no planificado puede llevar a hipoglucemia.

Se puede presentar hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con la necesidad de insulina.

Los pacientes cuyo control de glucosa en sangre mejora sustancialmente (p.ej. por la intensificación de la terapia insulínica) pueden experimentar un cambio en sus síntomas habituales de advertencia de hipoglucemia y se les debe advertir al respecto. Los síntomas habituales de advertencia pueden desaparecer en los pacientes con diabetes prolongada.

Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y la fiebre, normalmente aumentan los requerimientos de insulina del paciente. Las enfermedades concomitantes en los riñones, enfermedades hepáticas o que afecten la glándula adrenal, pituitaria o tiroides pueden necesitar cambios en la dosis de insulina.

Al igual que con otros productos de insulina basal, el efecto prolongado de Tresiba® puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia.

Hiper glucemia.

Se recomienda la administración de insulina de acción rápida en situaciones de hiper glucemia severa.

Una dosis inadecuada y/o la suspensión del tratamiento en los pacientes que necesitan insulina puede llevar a hiper glucemias y especialmente las infecciones pueden conducir a hiper glucemia, causando por lo tanto un aumento en los requerimientos de insulina.

Normalmente, los primeros síntomas de hiper glucemia se desarrollan gradualmente durante un periodo de horas o días. Incluyen sed, aumento en la frecuencia de la orina, náusea, vómito, somnolencia, resequeidad y enrojecimiento de la piel, resequeidad de la boca, y pérdida del apetito, al igual que olor a acetona en la boca. En la diabetes mellitus tipo 1, los eventos hiper glucémicos no tratados eventualmente conducen a cetoacidosis diabética, la cual es potencialmente fatal.

Cambio desde otros productos medicinales de insulina.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

El cambio de un paciente a otro tipo, marca o fabricante de insulina debe ser hecho bajo supervisión médica y puede resultar en la necesidad de un cambio en la dosis.

Combinación de tiazolidinedionas y productos medicinales de insulina.
Se han informado casos de insuficiencia cardíaca al usar tiazolidinedionas combinadas con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Es necesario recordar esto si se está considerando tratamiento combinando de tiazolidinedionas y Tresiba®. Si se utiliza esta combinación, los pacientes deben ser observados por signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, ganancia de peso y edema. Se debe discontinuar el uso de tiazolidinedionas si se presenta empeoramiento de los síntomas cardíacos.

Trastorno ocular.

La intensificación de la terapia insulínica con una abrupta mejoría del control glucémico puede estar asociada a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que una mejoría a largo plazo del control glucémico disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Prevención de errores médicos.

Se debe instruir a los pacientes para que verifiquen siempre la etiqueta de la insulina antes de cada inyección para evitar mezclas accidentales entre las dos concentraciones de Tresiba® al igual que de otros productos de insulina. Los pacientes deben verificar visualmente las unidades marcadas en el contador de dosis de la pluma pre-llenada. Por lo tanto, el requisito para que los pacientes se auto-inyecten es que puedan leer el contador de dosis de la pluma prellenada. Se debe instruir a los pacientes invidentes o con una visión deteriorada para que busquen siempre ayuda/asistencia de otra persona que tenga buena visión y que esté entrenada en el uso del dispositivo de insulina.

Anticuerpos contra la insulina.

La administración de insulina puede causar la formación de anticuerpos contra la insulina. En raras ocasiones, la presencia de tales anticuerpos contra la insulina puede requerir de un ajuste de la dosis de insulina para corregir la tendencia a la hiperglucemia o a la hipoglucemia.

Fertilidad, embarazo y lactancia

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Embarazo.

No existe experiencia clínica sobre el uso de Tresiba® en mujeres embarazadas.

Los estudios en reproducción animal no han revelado ninguna diferencia entre insulina degludec y la insulina humana en relación con la embriotoxicidad y la teratogenicidad.

En general, se recomienda el control intensificado de la glucosa en sangre y el monitoreo de las mujeres embarazadas con diabetes a lo largo de todo el embarazo y al considerar el embarazo. Los requerimientos de insulina normalmente disminuyen en el primer trimestre y aumentan gradualmente durante el segundo y tercer trimestre. Después del parto, los requerimientos de insulina normalmente vuelven a los valores previos al embarazo.

Lactancia.

No existe experiencia clínica con Tresiba® durante la lactancia. En ratas, la insulina degludec fue excretada en la leche; la concentración en la leche fue menor que la del plasma.

Se desconoce si la insulina degludec se excreta en la leche materna. No se anticipan efectos metabólicos en el neonato/bebé amamantado.

Fertilidad.

Los estudios de reproducción animal con insulina degludec no han revelado ningún efecto adverso sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

La capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar puede verse deteriorada como resultado de la hipoglucemia. Esto puede constituir un riesgo en situaciones en las cuales estas habilidades son de especial importancia (p.ej. al conducir un vehículo o manejar maquinaria).

Los pacientes deben ser advertidos para que tomen precauciones a fin de evitar la hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos que tienen poca o ninguna conciencia sobre los signos de advertencia de hipoglucemia o que tienen periodos frecuentes de hipoglucemia. Se debe considerar la conveniencia de conducir bajo estas circunstancias.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología:

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Tresiba® es una insulina basal de acción ultra-larga para administración subcutánea una vez al día en cualquier momento del día, de preferencia a la misma hora todos los días.

La potencia de los análogos de la insulina, incluyendo insulina degludec, se expresa en unidades (U). Una (1) unidad (U) de insulina degludec corresponde a una unidad internacional (IU) de insulina humana, 1 unidad de insulina glargina o 1 unidad de insulina detemir.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, Tresiba® puede ser administrado sólo, combinado con antidiabéticos orales al igual que combinado con insulina en bolo

En la diabetes mellitus Tipo 1, Tresiba® debe combinarse con una insulina de corta/rápida acción para cubrir los requerimientos de insulina a la hora de las comidas.

Tresiba® debe dosificarse de acuerdo con las necesidades particulares del paciente. Está recomendada para optimizar el control glucémico por medio de ajustes en la dosis basados en la glucosa plasmática en ayunas. Al igual que con todos los productos de insulina puede ser necesario un ajuste de la dosis, si el paciente presenta un aumento en su actividad física, cambia su dieta normal o durante enfermedad concomitante.

Tresiba® 100 unidades/ml y Tresiba® 200 unidades/ml

Tresiba® está disponible en dos concentraciones. En ambos casos, la dosis necesaria se marca en unidades. Las escalas de las dosis, sin embargo son diferentes para las dos concentraciones de Tresiba®.

Con Tresiba® 100 unidades/ml se puede administrar una dosis de 1–80 unidades por inyección, en escalas de 1 unidad.

Con Tresiba® 200 unidades/ml se puede administrar una dosis de 2 160 unidades por inyección, en escalas de 2 unidades. La dosis se suministra en la mitad del volumen de 100 unidades/ml de los productos de insulina basal.

El contador de la dosis muestra el número de unidades independientemente de la concentración y no se requiere ninguna conversión al pasar a un paciente a una nueva concentración.

Flexibilidad en el horario de la dosis

En ocasiones cuando no es posible una administración a la misma hora del día, Tresiba® permite flexibilidad en el momento de la administración de la insulina. Siempre se debe asegurar un mínimo de 8 horas entre

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

inyecciones. Se advierte a los pacientes que olviden una dosis que la tomen tan pronto como se den cuenta de ello, y luego reanuden su programación habitual de dosis una vez al día.

Inicio

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

La dosis inicial recomendada es de 10 unidades seguidas de los ajustes individuales de la dosis.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Tresiba® debe ser utilizado una vez al día con la insulina a la hora de la comida y requiere posteriores ajustes individuales de la dosis.

Transferencia desde otros productos medicinales de insulina

Se recomienda un seguimiento cercano de la glucosa durante la transferencia y en las semanas siguientes. Es posible que se requieran ajustes en la dosis y en la hora de los productos concurrentes de insulina de acción rápida o de acción corta o de otros tratamientos antidiabéticos concomitantes.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

En los pacientes con diabetes tipo 2 que se encuentran en terapia con insulina basal, basal-bolo, premezclada o automezclada, se puede efectuar el cambio de insulina basal a Tresiba® unidad a unidad con base en la dosis previa de insulina basal seguida de los ajustes individuales de la dosis.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Para la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 1, se puede efectuar el cambio de insulina basal a Tresiba® unidad a unidad con base en la dosis previa de insulina basal seguida de los ajustes individuales de la dosis. En los pacientes con diabetes tipo 1, que pasan de insulina basal dos veces al día o que presentan HbA1c < 8.0% al momento del cambio, es necesario calcular la dosis de Tresiba® de manera individual. Es necesario considerar una disminución de la dosis después de un ajuste individual de dosis con base en la respuesta glucémica.

Poblaciones especiales

Adultos mayores (≥ 65 años de edad): Tresiba® puede ser utilizado en los pacientes adultos mayores. Se debe intensificar el monitoreo de la glucosa y se debe ajustar la dosis de insulina de manera individual.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Deterioro renal y hepático: Tresiba® puede ser utilizado en los pacientes con deterioro renal y hepático. Se debe intensificar el monitoreo de la glucosa y se debe ajustar la dosis de insulina de manera individual.

Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tresiba® en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Los datos actualmente disponibles se detallan en Propiedades farmacocinéticas, pero no es posible hacer ninguna recomendación posológica.

Vía de administración: Tresiba® es para uso subcutáneo únicamente.

Interacciones: Se conocen diferentes productos medicinales que interactúan con el metabolismo de la glucosa.

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina
Productos medicinales anti-diabéticos orales, agonistas del receptor de GLP-1, inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO), beta-bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina
Contraceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormona del crecimiento y danazol.

Los beta-bloqueadores pueden enmascarar los síntomas de la hipoglucemia.
Octreótida/lanreótida pueden aumentar o disminuir la necesidad de insulina.
El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucémico de la insulina.

Efectos adversos: La reacción adversa reportada con mayor frecuencia durante el tratamiento es la hipoglucemia

Sistema-órgano-clase	Frecuencia
Trastornos del sistema inmune	Rara – Hipersensibilidad
	Rara – Urticaria

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Sistema-órgano-clase	Frecuencia
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy comunes - Hipoglucemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco comunes - Lipodistrofia
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Comunes – Reacciones en el sitio de inyección
	Poco comunes – Edema periférico

Trastornos del sistema inmune

Con las preparaciones insulínicas, es posible que se presenten reacciones alérgicas.

Las reacciones alérgicas de tipo inmediato bien sea a la insulina misma o a los excipientes pueden amenazar potencialmente la vida.

Con Tresiba®, rara vez se reportó hipersensibilidad (manifestada con inflamación de lengua y labios, diarrea, náusea, cansancio y picazón) y urticaria.

Hipoglucemia.

Puede presentarse hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con los requerimientos de insulina. Una hipoglucemia severa puede llevar a pérdida del conocimiento y/o convulsiones y puede resultar en un deterioro temporal o permanente de la función cerebral e incluso en la muerte. Los síntomas de la hipoglucemia normalmente se presentan de manera súbita. Pueden incluir sudor frío, piel pálida y fría, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio inusual o debilidad, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, hambre excesiva, cambios en la visión, cefalea, náusea y palpitaciones.

Lipodistrofia.

Puede presentarse lipodistrofia (incluyendo lipohipertrofia, lipoatrofia) en el sitio de inyección. Una continua rotación del sitio de inyección dentro del área particular de la inyección puede ayudar reducir el riesgo de desarrollar estas reacciones.

Reacciones en el sitio de inyección

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Se presentaron reacciones en el sitio de inyección (incluyendo hematoma, dolor, hemorragia, eritema, nódulos, inflamación, decoloración, prurito, calor y masa en el sitio de inyección) en los pacientes tratados con Tresiba®. Estas reacciones fueron por lo general leves y transitorias y normalmente desaparecen durante el tratamiento continuo.

Población pediátrica

Tresiba® ha sido administrado a niños y adolescentes de hasta 18 años de edad para la investigación de sus Propiedades farmacocinéticas. No se ha investigado la seguridad y eficacia en niños y adolescentes.

Otras poblaciones especiales.

Basados en los resultados de los estudios clínicos, la frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas observadas en los pacientes mayores y en los pacientes con deterioro renal o hepático no indican ninguna diferencia con la experiencia más amplia en la población general.

Condición de venta: Venta bajo fórmula médica.

Norma farmacológica: 8.2.3.0.N10.

Se recomienda aprobar el inserto para el producto Tresiba ® 100 Unidades /mL: STF 2013 8-9560-00-001-1 de Enero de 2013 y el inserto para el producto Tresiba® 200 Unidades /mL: STF 2013 8-9562-00-001-1 de Enero de 2013.

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

3.1.3.12. VACUNA CONJUGADA (ABSORBIDA) DE DIFTERIA, TÉTANO, PERTUSIS, HEPATITIS B Y HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B

Expediente : 20057540
Radicado : 2013013061
Fecha : 2013/02/08
Interesado : Laboratorios Delta S.A.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Composición: Cada dosis de 0.5 mL contiene:

Toxoide de difteria: 25 Lf (= 30UI)

Toxoide de tétano: 5.5 Lf (= 60UI)

B. Pertussis (célula entera): 160IOU (= 4 UI)

r- HBsAg: 12.5 µg

Polisacárido capsular purificado (PRP) de Hib unido covalentemente a 20 a

36.7 µg de Toxoide de tétano: 11 µg

Forma farmacéutica: Suspensión para inyección

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora un alcance al radicado 2012150865, con el fin de adjuntar el estudio: "A multicentric double blind single arm randomised phase-iv study to evaluate the safety, reactogenicity & lot consistency of three production lots of be's combined liquid penta valent dtwp-rhepb-hib vaccine administered at 6-10-14 weeks schedule to 6- 8 week old healthy indian infants".

Respecto al mismo, se aclara que se trata de un doble ciego de un solo brazo, mientras el adjunto en el expediente inicial, corresponde a un doble ciego paralelo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar la aclaración del interesado y se le informa que este medicamento ya fue evaluado en el Acta No. 08 de 2013, numeral 3.1.3.12.

3.1.3.13. RYZODEG ® 100 UI/mL

Expediente : 20059254

Radicado : 2013019155

Fecha : 2013/02/22

Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S.

Composición: Cada mL de solución contiene 100 Unidades de Insulina Degludec/Insulina Asparta en una proporción 70/30 (equivalente a 2.56 de insulina Degludec y 1.05 mg Insulina Asparta).

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Forma farmacéutica: Solución para inyección.

Indicaciones: Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos o al alguno de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:
Advertencias y precauciones especiales de uso

Hipoglucemia

La omisión de una comida o un ejercicio físico extenuante no planificado puede llevar a hipoglucemia.

Se puede presentar hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con la necesidad de insulina.

Los pacientes cuyo control de glucosa en sangre mejora sustancialmente (p.ej. por la intensificación de la terapia insulínica) pueden experimentar un cambio en sus síntomas habituales de advertencia de hipoglucemia y se les debe advertir al respecto. Los síntomas habituales de advertencia pueden desaparecer en los pacientes con diabetes prolongada.

Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y la fiebre, normalmente aumentan los requerimientos de insulina del paciente. Las enfermedades concomitantes en los riñones, enfermedades hepáticas o que afecten la glándula adrenal, pituitaria o tiroides pueden necesitar cambios en la dosis de insulina.

Al igual que con otros productos de insulina basal, el efecto prolongado de Ryzodeg® puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia.

Hiperoglucemia

Se recomienda la administración de insulina de acción rápida en situaciones de hiperoglucemia severa.

Una dosis inadecuada y/o la suspensión del tratamiento en los pacientes que necesitan insulina puede llevar a hiperoglucemias y especialmente las infecciones pueden conducir a hiperoglucemia, causando por lo tanto un aumento en los requerimientos de insulina.

Normalmente, los primeros síntomas de hiperoglucemia se desarrollan gradualmente durante un periodo de horas o días. Incluyen sed, aumento en la frecuencia de la orina, náusea, vómito, somnolencia, resequedad y enrojecimiento de la piel, resequedad de la boca, y pérdida del apetito, al igual que olor a acetona en la boca. En la diabetes mellitus tipo 1, los eventos

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

hiperglucémicos no tratados eventualmente conducen a cetoacidosis diabética, la cual es potencialmente fatal.

Cambio desde otros productos medicinales de insulina

El cambio de un paciente a otro tipo, marca o fabricante de insulina debe ser hecho bajo supervisión médica y puede resultar en la necesidad de un cambio en la dosis.

Combinación de tiazolidinedionas y productos medicinales de insulina

Se han informado casos de insuficiencia cardíaca al usar tiazolidinedionas combinadas con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Es necesario recordar esto si se está considerando tratamiento combinando de tiazolidinedionas y Tresiba®. Si se utiliza esta combinación, los pacientes deben ser observados por signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, ganancia de peso y edema. Se debe descontinuar el uso de tiazolidinedionas si se presenta empeoramiento de los síntomas cardíacos.

Trastorno ocular

La intensificación de la terapia insulínica con una abrupta mejoría del control glucémico puede estar asociada a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que una mejoría a largo plazo del control glucémico disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Prevención de errores médicos

Se debe instruir a los pacientes para que verifiquen siempre la etiqueta de la insulina antes de cada inyección para evitar mezclas accidentales entre las dos concentraciones de Ryzodeg® al igual que de otros productos de insulina. Los pacientes deben verificar visualmente las unidades marcadas en el contador de dosis de la pluma pre-llenada. Por lo tanto, el requisito para que los pacientes se auto-inyecten es que puedan leer el contador de dosis de la pluma prellenada. Se debe instruir a los pacientes invidentes o con una visión deteriorada para que busquen siempre ayuda/asistencia de otra persona que tenga buena visión y que esté entrenada en el uso del dispositivo de insulina.

Anticuerpos contra la insulina

La administración de insulina puede causar la formación de anticuerpos contra la insulina. En raras ocasiones, la presencia de tales anticuerpos contra la insulina puede requerir de un ajuste de la dosis de insulina para corregir la tendencia a la hiperglucemia o a la hipoglucemia.

Fertilidad, embarazo y lactancia

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Embarazo

No existe experiencia clínica sobre el uso de Ryzodeg® en mujeres embarazadas.

Los estudios en reproducción animal no han revelado ninguna diferencia entre insulina degludec y la insulina humana en relación con la embriotoxicidad y la teratogenicidad.

En general, se recomienda el control intensificado de la glucosa en sangre y el monitoreo de las mujeres embarazadas con diabetes a lo largo de todo el embarazo y al considerar el embarazo. Los requerimientos de insulina normalmente disminuyen en el primer trimestre y aumenta gradualmente durante el segundo y tercer trimestre. Después del parto, los requerimientos de insulina normalmente vuelven a los valores previos al embarazo.

Lactancia

No existe experiencia clínica con Ryzodeg® durante la lactancia. En ratas, la insulina degludec fue excretada en la leche; la concentración en la leche fue menor que la del plasma.

Se desconoce si la insulina degludec se excreta en la leche materna. No se anticipan efectos metabólicos en el neonato/bebé amamantado.

Fertilidad

Los estudios de reproducción animal con insulina degludec no han revelado ningún efecto adverso sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

La capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar puede verse deteriorada como resultado de la hipoglucemia. Esto puede constituir un riesgo en situaciones en las cuales estas habilidades son de especial importancia (p.ej. al conducir un vehículo o manejar maquinaria).

Los pacientes deben ser advertidos para que tomen precauciones a fin de evitar la hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos que tienen poca o ninguna conciencia sobre los signos de advertencia de hipoglucemia o que tienen periodos frecuentes de hipoglucemia. Se debe considerar la conveniencia de conducir bajo estas circunstancias.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología

Ryzodeg® es un producto insulínico soluble, compuesto por la insulina basal de acción ultra-larga insulina degludec y la insulina prandial asparta de acción rápida.

Ryzodeg® puede administrarse una o dos veces al día con la(s) comida(s) principal(es). De ser necesario el paciente puede cambiar la hora de

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

administración siempre y cuando se haya dosificado Ryzodeg® con la comida principal, cuando se toma una vez al día.

La potencia de los análogos de la insulina, incluyendo Ryzodeg® se expresa en unidades (U). Una (1) unidad (U) de Ryzodeg® corresponde a una unidad internacional (IU) de insulina humana, 1 unidad de insulina glargina, 1 unidad de insulina detemir o 1 unidad de insulina bifásica asparta.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, Ryzodeg® puede ser administrado sólo, combinado con productos medicinales antidiabéticos orales y combinado con insulina en bolo.

En la diabetes mellitus Tipo 1, Ryzodeg® se combina con una insulina de corta/rápida acción en las comidas restantes.

Ryzodeg® debe dosificarse de acuerdo con las necesidades particulares del paciente. Se recomienda que los ajustes en la dosis se basen principalmente en las mediciones de glucosa plasmática en ayunas

Al igual que con todos los productos de insulina puede ser necesario un ajuste de la dosis, si el paciente presenta un aumento en su actividad física, cambia su dieta normal o durante enfermedad concomitante

Flexibilidad en el horario de la dosis.

Ryzodeg® permite que haya flexibilidad en el horario de administración de la insulina, siempre y cuando este dosificado con la(s) comida(s) principal(es).

Si se omite una dosis de Ryzodeg®, el paciente puede tomar la dosis que perdió con su siguiente comida principal de dicho día y reanudar de ahí en adelante el programa de dosis habitual. Los pacientes no deben tomar una dosis extra para compensar una dosis perdida.

Inicio

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

La dosis inicial total por día recomendada es de 10 unidades con la(s) comida(s) seguida de los ajustes individuales de la dosis.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

La dosis inicial recomendada de Ryzodeg® es 60–70% de los requerimientos diarios totales de insulina.

Ryzodeg® debe ser usado una vez al día a la hora de la comida combinado con una insulina de corta/rápida acción en las comidas restantes seguida de ajustes individuales de la dosis.

Transferencia desde otros productos medicinales de insulina

Se recomienda un monitoreo cercano de la glucosa durante la transferencia y en las semanas siguientes. Es posible que se requieran ajustes en la dosis y en

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

la hora de los productos concurrentes de insulina de acción rápida o de acción corta o de otros tratamientos antidiabéticos concomitantes.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Los pacientes que cambian de una terapia una vez al día de insulina basal o insulina premezclada pueden ser convertidos unidad a unidad a Ryzodeg® una vez al día a la misma dosis total de insulina anterior del paciente.

Los pacientes que cambian de una terapia de insulina basal o premezclada de más de una vez al día pueden ser convertidos unidad a unidad a Ryzodeg® dos veces al día, a la misma dosis total de insulina que tenía el paciente como dosis diaria total de insulina anteriormente.

Los pacientes que se cambian de una terapia con insulina basal/bolo a Ryzodeg® necesitarán hacer una conversión de su dosis basados en sus necesidades particulares. En general, los pacientes inician con el mismo número de unidades basales.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1

La dosis inicial recomendada de Ryzodeg® es 60–70% de los requerimientos diarios totales de insulina combinada con una insulina de corta/rápida acción en las comidas restantes seguida de ajuste individuales de las dosis.

Vía de Administración: Ryzodeg® es para uso subcutáneo únicamente.

Interacciones: Se conocen diferentes productos medicinales que interactúan con el metabolismo de la glucosa.

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina
Productos medicinales anti-diabéticos orales, agonistas del receptor de GLP-1, inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO), beta-bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina
Contraceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormona del crecimiento y danazol.

Los beta-bloqueadores pueden enmascarar los síntomas de la hipoglucemia.
Octreótida/lanreótida pueden aumentar o disminuir la necesidad de insulina.
El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucémico de la insulina.

Efectos Adversos: La reacción adversa reportada con mayor frecuencia durante el tratamiento es la hipoglucemia

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Sistema-órgano-clase	Frecuencia
Trastornos del sistema inmune	<i>Rara – Hipersensibilidad</i> <i>Rara – Urticaria</i>
Trastornos del metabolismo y la nutrición	<i>Muy comunes</i> - Hipoglucemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Poco comunes</i> - Lipodistrofia
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	<i>Comunes – Reacciones en el sitio de inyección</i> <i>Poco comunes – Edema periférico</i>

Trastornos del sistema inmune

Con las preparaciones insulínicas, es posible que se presenten reacciones alérgicas.

Las reacciones alérgicas de tipo inmediato bien sea a la insulina misma o a los excipientes pueden amenazar potencialmente la vida.

Con Tresiba®, rara vez se reportó hipersensibilidad (manifestada con inflamación de lengua y labios, diarrea, náusea, cansancio y picazón) y urticaria.

Hipoglucemia

Puede presentarse hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con los requerimientos de insulina. Una hipoglucemia severa puede llevar a pérdida del conocimiento y/o convulsiones y puede resultar en un deterioro temporal o permanente de la función cerebral e incluso en la muerte. Los síntomas de la hipoglucemia normalmente se presentan de manera súbita. Pueden incluir sudor frío, piel pálida y fría, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio inusual o debilidad, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, hambre excesiva, cambios en la visión, cefalea, náusea y palpitaciones.

Lipodistrofia

Puede presentarse lipodistrofia (incluyendo lipohipertrofia, lipoatrofia) en el sitio de inyección. Una continua rotación del sitio de inyección dentro del área particular de la inyección puede ayudar reducir el riesgo de desarrollar estas reacciones.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Reacciones en el sitio de inyección

Se presentaron reacciones en el sitio de inyección (incluyendo hematoma, dolor, hemorragia, eritema, nódulos, inflamación, decoloración, prurito, calor y masa en el sitio de inyección) en los pacientes tratados con Ryzodeg®. Estas reacciones fueron por lo general leves y transitorias y normalmente desaparecen durante el tratamiento continuo.

Población pediátrica

Ryzodeg® ha sido administrado a niños y adolescentes de hasta 18 años de edad para la investigación de sus Propiedades farmacocinéticas (vea Propiedades farmacocinéticas). No se ha investigado la seguridad y eficacia en niños y adolescentes.

Otras poblaciones especiales

Basados en los resultados de los estudios clínicos, la frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas observadas en los pacientes mayores y en los pacientes con deterioro renal o hepático no indican ninguna diferencia con la experiencia más amplia en la población general.

Condición de Venta: Venta bajo fórmula médica.

Código ATC: No se ha asignado.

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

- Evaluación Farmacológica.
- Indicaciones, Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias, Posología y forma de Administración, Interacciones con otros Medicamentos y otras formas de Interacción y condición de Venta.
- Inclusión en Normas Farmacológicas.
- Inserto versión STF 2013 8-9564-00-001-1 de Enero de 2013.

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

Composición: Cada 1 mL de solución contiene 100 Unidades de Insulina Degludec/Insulina Asparta en una proporción 70/30 (equivalente a 2.56 mg de insulina Degludec y 1.05 mg Insulina Asparta).

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Forma farmacéutica: Solución para inyección.

Indicaciones: Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos o al alguno de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de uso

Hipoglucemia

La omisión de una comida o un ejercicio físico extenuante no planificado puede llevar a hipoglucemia.

Se puede presentar hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con la necesidad de insulina.

Los pacientes cuyo control de glucosa en sangre mejora sustancialmente (p.ej. por la intensificación de la terapia insulínica) pueden experimentar un cambio en sus síntomas habituales de advertencia de hipoglucemia y se les debe advertir al respecto. Los síntomas habituales de advertencia pueden desaparecer en los pacientes con diabetes prolongada.

Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y la fiebre, normalmente aumentan los requerimientos de insulina del paciente. Las enfermedades concomitantes en los riñones, enfermedades hepáticas o que afecten la glándula adrenal, pituitaria o tiroides pueden necesitar cambios en la dosis de insulina.

Al igual que con otros productos de insulina basal, el efecto prolongado de Ryzodeg® puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia.

Hiper glucemia

Se recomienda la administración de insulina de acción rápida en situaciones de hiper glucemia severa.

Una dosis inadecuada y/o la suspensión del tratamiento en los pacientes que necesitan insulina puede llevar a hiper glucemias y especialmente las infecciones pueden conducir a hiper glucemia, causando por lo tanto un aumento en los requerimientos de insulina.

Normalmente, los primeros síntomas de hiper glucemia se desarrollan gradualmente durante un periodo de horas o días. Incluyen sed, aumento en la frecuencia de la orina, náusea, vómito, somnolencia, resequead y enrojecimiento de la piel, resequead de la boca, y pérdida del apetito, al igual que olor a acetona en la boca. En la diabetes mellitus tipo 1, los

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

eventos hiperglucémicos no tratados eventualmente conducen a cetoacidosis diabética, la cual es potencialmente fatal.

Cambio desde otros productos medicinales de insulina

El cambio de un paciente a otro tipo, marca o fabricante de insulina debe ser hecho bajo supervisión médica y puede resultar en la necesidad de un cambio en la dosis.

Combinación de tiazolidinedionas y productos medicinales de insulina

Se han informado casos de insuficiencia cardíaca al usar tiazolidinedionas combinadas con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Es necesario recordar esto si se está considerando tratamiento combinando de tiazolidinedionas y Tresiba®. Si se utiliza esta combinación, los pacientes deben ser observados por signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, ganancia de peso y edema. Se debe discontinuar el uso de tiazolidinedionas si se presenta empeoramiento de los síntomas cardíacos.

Trastorno ocular

La intensificación de la terapia insulínica con una abrupta mejoría del control glucémico puede estar asociada a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que una mejoría a largo plazo del control glucémico disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Prevención de errores médicos

Se debe instruir a los pacientes para que verifiquen siempre la etiqueta de la insulina antes de cada inyección para evitar mezclas accidentales entre las dos concentraciones de Ryzodeg® al igual que de otros productos de insulina. Los pacientes deben verificar visualmente las unidades marcadas en el contador de dosis de la pluma pre-llenada. Por lo tanto, el requisito para que los pacientes se auto-inyecten es que puedan leer el contador de dosis de la pluma prellenada. Se debe instruir a los pacientes invidentes o con una visión deteriorada para que busquen siempre ayuda/asistencia de otra persona que tenga buena visión y que esté entrenada en el uso del dispositivo de insulina.

Anticuerpos contra la insulina

La administración de insulina puede causar la formación de anticuerpos contra la insulina. En raras ocasiones, la presencia de tales anticuerpos

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

contra la insulina puede requerir de un ajuste de la dosis de insulina para corregir la tendencia a la hiperglucemia o a la hipoglucemia.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existe experiencia clínica sobre el uso de Ryzodeg® en mujeres embarazadas.

Los estudios en reproducción animal no han revelado ninguna diferencia entre insulina degludec y la insulina humana en relación con la embriotoxicidad y la teratogenicidad.

En general, se recomienda el control intensificado de la glucosa en sangre y el monitoreo de las mujeres embarazadas con diabetes a lo largo de todo el embarazo y al considerar el embarazo. Los requerimientos de insulina normalmente disminuyen en el primer trimestre y aumenta gradualmente durante el segundo y tercer trimestre. Después del parto, los requerimientos de insulina normalmente vuelven a los valores previos al embarazo.

Lactancia

No existe experiencia clínica con Ryzodeg® durante la lactancia. En ratas, la insulina degludec fue excretada en la leche; la concentración en la leche fue menor que la del plasma.

Se desconoce si la insulina degludec se excreta en la leche materna. No se anticipan efectos metabólicos en el neonato/bebé amamantado.

Fertilidad

Los estudios de reproducción animal con insulina degludec no han revelado ningún efecto adverso sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

La capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar puede verse deteriorada como resultado de la hipoglucemia. Esto puede constituir un riesgo en situaciones en las cuales estas habilidades son de especial importancia (p.ej. al conducir un vehículo o manejar maquinaria).

Los pacientes deben ser advertidos para que tomen precauciones a fin de evitar la hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos que tienen poca o ninguna conciencia sobre los signos de advertencia de hipoglucemia o que tienen periodos frecuentes de hipoglucemia. Se debe considerar la conveniencia de conducir bajo estas circunstancias.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Ryzodeg® es un producto insulínico soluble, compuesto por la insulina basal de acción ultra-larga insulina degludec y la insulina prandial asparta de acción rápida.

Ryzodeg® puede administrarse una o dos veces al día con la(s) comida(s) principal(es). De ser necesario el paciente puede cambiar la hora de administración siempre y cuando se haya dosificado Ryzodeg® con la comida principal, cuando se toma una vez al día.

La potencia de los análogos de la insulina, incluyendo Ryzodeg® se expresa en unidades (U). Una (1) unidad (U) de Ryzodeg® corresponde a una unidad internacional (IU) de insulina humana, 1 unidad de insulina glargina, 1 unidad de insulina detemir o 1 unidad de insulina bifásica asparta.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, Ryzodeg® puede ser administrado sólo, combinado con productos medicinales antidiabéticos orales y combinado con insulina en bolo.

En la diabetes mellitus Tipo 1, Ryzodeg® se combina con una insulina de corta/rápida acción en las comidas restantes.

Ryzodeg® debe dosificarse de acuerdo con las necesidades particulares del paciente. Se recomienda que los ajustes en la dosis se basen principalmente en las mediciones de glucosa plasmática en ayunas

Al igual que con todos los productos de insulina puede ser necesario un ajuste de la dosis, si el paciente presenta un aumento en su actividad física, cambia su dieta normal o durante enfermedad concomitante

Flexibilidad en el horario de la dosis.

Ryzodeg® permite que haya flexibilidad en el horario de administración de la insulina, siempre y cuando este dosificado con la(s) comida(s) principal(es).

Si se omite una dosis de Ryzodeg®, el paciente puede tomar la dosis que perdió con su siguiente comida principal de dicho día y reanudar de ahí en adelante el programa de dosis habitual. Los pacientes no deben tomar una dosis extra para compensar una dosis perdida.

Inicio

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

La dosis inicial total por día recomendada es de 10 unidades con la(s) comida(s) seguida de los ajustes individuales de la dosis.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

La dosis inicial recomendada de Ryzodeg® es 60–70% de los requerimientos diarios totales de insulina.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Ryzodeg® debe ser usado una vez al día a la hora de la comida combinado con una insulina de corta/rápida acción en las comidas restantes seguida de ajustes individuales de la dosis.

Transferencia desde otros productos medicinales de insulina
Se recomienda un monitoreo cercano de la glucosa durante la transferencia y en las semanas siguientes. Es posible que se requieran ajustes en la dosis y en la hora de los productos concurrentes de insulina de acción rápida o de acción corta o de otros tratamientos antidiabéticos concomitantes.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Los pacientes que cambian de una terapia una vez al día de insulina basal o insulina premezclada pueden ser convertidos unidad a unidad a Ryzodeg® una vez al día a la misma dosis total de insulina anterior del paciente.

Los pacientes que cambian de una terapia de insulina basal o premezclada de más de una vez al día pueden ser convertidos unidad a unidad a Ryzodeg® dos veces al día, a la misma dosis total de insulina que tenía el paciente como dosis diaria total de insulina anteriormente.

Los pacientes que se cambian de una terapia con insulina basal/bolo a Ryzodeg® necesitarán hacer una conversión de su dosis basados en sus necesidades particulares. En general, los pacientes inician con el mismo número de unidades basales.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1

La dosis inicial recomendada de Ryzodeg® es 60–70% de los requerimientos diarios totales de insulina combinada con una insulina de corta/rápida acción en las comidas restantes seguida de ajuste individuales de las dosis.

Vía de Administración: Ryzodeg® es para uso subcutáneo únicamente.

Interacciones: Se conocen diferentes productos medicinales que interactúan con el metabolismo de la glucosa.

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina

Productos medicinales anti-diabéticos orales, agonistas del receptor de GLP-1, inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO), beta-bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina

Contraceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormona del crecimiento y danazol.

Los beta-bloqueadores pueden enmascarar los síntomas de la hipoglucemia.

Octreótida/lanreótida pueden aumentar o disminuir la necesidad de insulina.

El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucémico de la insulina.

Efectos Adversos: La reacción adversa reportada con mayor frecuencia durante el tratamiento es la hipoglucemia

Sistema-órgano-clase	Frecuencia
Trastornos del sistema inmune	Rara – Hipersensibilidad
	Rara – Urticaria
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy comunes – Hipoglucemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco comunes – Lipodistrofia
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Comunes – Reacciones en el sitio de inyección
	Poco comunes – Edema periférico

Trastornos del sistema inmune

Con las preparaciones insulínicas, es posible que se presenten reacciones alérgicas.

Las reacciones alérgicas de tipo inmediato bien sea a la insulina misma o a los excipientes pueden amenazar potencialmente la vida.

Con Tresiba®, rara vez se reportó hipersensibilidad (manifestada con inflamación de lengua y labios, diarrea, náusea, cansancio y picazón) y urticaria.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Hipoglucemia

Puede presentarse hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con los requerimientos de insulina. Una hipoglucemia severa puede llevar a pérdida del conocimiento y/o convulsiones y puede resultar en un deterioro temporal o permanente de la función cerebral e incluso en la muerte. Los síntomas de la hipoglucemia normalmente se presentan de manera súbita. Pueden incluir sudor frío, piel pálida y fría, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio inusual o debilidad, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, hambre excesiva, cambios en la visión, cefalea, náusea y palpitaciones.

Lipodistrofia

Puede presentarse lipodistrofia (incluyendo lipohipertrofia, lipoatrofia) en el sitio de inyección. Una continua rotación del sitio de inyección dentro del área particular de la inyección puede ayudar a reducir el riesgo de desarrollar estas reacciones.

Reacciones en el sitio de inyección

Se presentaron reacciones en el sitio de inyección (incluyendo hematoma, dolor, hemorragia, eritema, nódulos, inflamación, decoloración, prurito, calor y masa en el sitio de inyección) en los pacientes tratados con Ryzodeg®. Estas reacciones fueron por lo general leves y transitorias y normalmente desaparecen durante el tratamiento continuo.

Población pediátrica

Ryzodeg® ha sido administrado a niños y adolescentes de hasta 18 años de edad para la investigación de sus Propiedades farmacocinéticas (vea Propiedades farmacocinéticas). No se ha investigado la seguridad y eficacia en niños y adolescentes.

Otras poblaciones especiales

Basados en los resultados de los estudios clínicos, la frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas observadas en los pacientes mayores y en los pacientes con deterioro renal o hepático no indican ninguna diferencia con la experiencia más amplia en la población general.

Condición de Venta: Venta bajo fórmula médica.

Norma farmacológica: 8.2.3.0.N10.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Se recomienda aceptar el inserto versión STF 2013 8-9564-00-001-1 de Enero de 2013, para el producto de la referencia.

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

3.1.3.14. HEXAXIM

Expediente : 20044039
Radicado : 2013005349
Fecha : 2013/01/22
Interesado : Sanofi Pasteur S.A.

Composición:

Toxide diftérico purificado > 20UI
Toxide tetánico purificado > 40 UI
Antígenos de *Bordetella pertusis*: Toxide pertúsico 25 µg y hemaglutinina filamentosa 25 µg
Poliovirus inactivado: Tipo 1(Mahoney) 40UD, tipo 2 (MEF-1) 8UD y tipo 3 (Saukett) 32UD
Antígeno de superficie de hepatitis B 10 µg
Polisacárido de Haemophilus influenzae tipo b 12 µg conjugada a proteína tetánica (PRPT) 18-30 µg.

Forma farmacéutica: Suspensión.

Indicaciones: Hexaxim es una vacuna. Hexaxim ayuda a proteger contra la difteria, contra la tos ferina, contra la hepatitis B, contra la poliomielitis y contra enfermedades graves provocadas por el Haemophilus influenzae de tipo B. Hexaxim se administra a niños desde las seis semanas de edad

Contraindicaciones: No use Hexaxim si su hijo/a:

- Ha tenido una reacción alérgica (hipersensibilidad):

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- A una vacuna antidiftérica, antitetánica, contra la tos ferina (cualquier vacuna que proteja contra la tos ferina), contra la hepatitis B, antipoliomielítica o contra Hib.
 - A cualquiera de los otros ingredientes indicados en la sección composición.
- Tiene una temperatura moderada o alta o una enfermedad aguda (fiebre, dolor de garganta, tos, resfriado, gripe, etc.) Es posible que la vacunación con Hexaxim deba ser pospuesta hasta que su hijo/a se sienta mejor.
 - Ha padecido encefalopatía (lesiones cerebrales) en los 7 días siguientes a una dosis de una vacuna contra la tos ferina (acelular o de célula entera).
 - Sufre de una afección progresiva o enfermedad grave que afecte el cerebro (trastorno neurológico progresivo, encefalopatía progresiva) y el sistema nervioso o sufre de epilepsia no controlada.

Precauciones y advertencias:

Precauciones especiales de uso: Informe a su médico antes de la vacunación si su hijo/a:

- Es alérgico/a (hipersensible) al glutaraldehído, formaldehído, neomicina, estreptomycinina o polimixina B, dado que estas sustancias se usan durante el proceso de fabricación.
- Sigue un tratamiento que suprime sus defensas inmunitarias o si su hijo/a presenta una inmunodeficiencia: En estos casos, la respuesta inmunitaria a la vacuna puede verse disminuida. Por lo tanto, se recomienda esperar hasta el final del tratamiento o de la enfermedad para vacunar.

Sin embargo, la vacunación de los sujetos que presentan una inmunosupresión crónica, como una infección por el VIH, está recomendada incluso si la respuesta inmune puede ser limitada.

- Sufre de deficiencia renal crónica (enfermedad de los riñones).
- Si su hijo ha presentado síndrome de Guillain-Barré (sensibilidad anormal, parálisis) o neuropatía del plexo braquial (parálisis, dolor difuso en brazo y hombro) tras la inyección de una vacuna que contenía toxoide tetánico (vacuna contra el tétanos), la decisión de administrar de

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

nuevo una vacuna que contenga toxoide tetánico, en este caso, deberá ser evaluada por el médico,

- Sufre de esclerosis múltiple (incluyendo trastornos visuales, hormigueo, parálisis facial, adormecimiento o debilidad de los músculos, problemas de coordinación y equilibrio). Su médico evaluará el beneficio potencial que ofrece la vacunación.
- Tiene algún problema con la sangre que provoque fácilmente amoratamiento o sangrado por largo tiempo tras pequeños cortes. El médico le aconsejará si su hijo/a debe recibir o no Hexaxim.
- Si se informa alguno de los eventos siguientes asociados cronológicamente con la administración de la vacuna, deberá evaluarse cuidadosamente la decisión de administrar otras dosis de vacuna que contengan un componente pertúsico:
 - Fiebre, temperatura de 40°C o más en las 48 horas siguientes, sin ninguna otra causa que la justifique.
 - Síncope o estado similar al “shock” con algún episodio de hipotonía–hiporreactividad (disminución de energía) en las 48 horas siguientes a la vacunación.
 - Llanto persistente e inconsolable más de 3 horas de duración, que aparece en las 48 horas siguientes a la vacunación.
 - Convulsiones con o sin fiebre, que aparecen en los 3 días siguientes a la vacunación.

El grupo de registros sanitarios de medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la aprobación de inserto versión 10/2012 instrucciones de uso versión 10/2012 y resumen de las características del producto por cambios menores, solicitado por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar el inserto versión 10/2012, instrucciones de uso versión 10/2012 y resumen de las características del producto para las presentaciones comerciales propuestas del producto de la referencia. Sin embargo el interesado en el folio 36 (listado de excipientes) del documento allegado el interesado deberá corregir el fosfato sódico y monosódico en la nomenclatura correcta.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

3.1.3.15. NAGLAZYME®

Expediente : 20015719
Radicado : 2013014275
Fecha : 2013/02/12
Interesado : Biomarin Pharmaceutical INC.

Composición: Cada vial contiene 5 mg de galsulfasa / 5mL.

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Está indicado para casos de terapia de reemplazo enzimático a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de mucopolisacaridosis VI (MPS VI, deficiencia de N-acetilgalactosamina 4-sulfatasa; síndrome de Maroteaux-Lamy). Igual que sucede con todas las enfermedades hereditarias de almacenamiento lisosomal, reviste especial importancia, particularmente en las formas graves de la enfermedad, que el tratamiento se inicie lo antes posible, antes de la aparición de manifestaciones clínicas irreversibles.

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

El grupo de registros sanitarios de medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre:

- Cambio de tamaño de lote de principio activo.
- Actualización del proceso de fabricación del principio activo y de las especificaciones durante el proceso.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar el cambio de tamaño de lote de principio activo con el respectivo cambio en el volumen de trabajo y la actualización del proceso de fabricación del principio activo y de las especificaciones durante el proceso.

3.1.3.16. AFLURIA 5 mL

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Expediente : 20005193
Radicado : 2013008410
Fecha : 2013/01/29
Interesado : CSL Limited

Composición: Cada 1 mL (2 dosis) contiene
A/ BRISBANE/59/2007(IVR-148) (A /BRISBANE/59/2007 (H1N1) -LIKE)
(HEMAGLUTININA) 30,0 mcg, A/ URUGUAY/716/2007(NYMC X-175C) (A/
BRISBANE/10/2007(H3N2)-LIKE) (HEMAGLUTININA) 30,0 mcg, B/
FLORIDA/4/2006 (B/ FLORIDA /4/2006-LIKE) (HEMAGLUTININA) 30,0 mcg.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Prevención de la influenza causada por virus de influenza tipos A y B

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los huevos, a las proteínas del pollo o a cualquier constituyente o residuo de trazas de esta vacuna. Se debe posponer la inmunización en personas que hayan tenido enfermedades febriles o infección aguda.

El grupo técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Comisión Revisora conceptuar sobre actualización de especificaciones del principio activo, allegados por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar actualización de especificaciones del principio activo allegados bajo el radicado de la referencia.

Siendo las 17:00 horas del 15 de abril de 2013, se da por terminada la sesión extraordinaria presencial y se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO

Miembro SEMPB Comisión Revisora

OLGA CLEMENCIA BURITICÁ A.

Miembro SEMPB Comisión Revisora

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMPB Comisión Revisora Miembro SEMPB Comisión Revisora

MARIO FRANCISCO GUERRERO PABÓN
Miembro SEMPB Comisión Revisora

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL GUTIERREZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

LUCÍA DEL ROSARIO ARTEAGA DE GARCÍA
Miembro SEMPB Comisión Revisora

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

CAMILO ARTURO RAMIREZ JIMENEZ
Secretario Ejecutivo SEMPB

Revisó: CARLOS AUGUSTO SÁNCHEZ ESTUPIÑAN
Director de Medicamentos y Productos Biológicos
Secretario Técnico SEMPB Comisión Revisora

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA