

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 20 SEGUNDA PARTE

SESIÓN ORDINARIA - PRESENCIAL

08, 09, 10 y 11 DE AGOSTO DE 2016

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
- 3.6. INFORMES DE SEGURIDAD

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Dr. Jorge Olarte Caro
 Dr. Jesualdo Fuentes González
 Dr. Manuel José Martínez Orozco
 Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
 Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
 Dra. Lucía del Rosario Arteaga de García

Secretaria Ejecutiva de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos
 Mayra Alejandra Gómez Leal

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Se aprueban las Actas:

Acta No. 18 de 2016 SEMPB

3. TEMAS A TRATAR

3.6. INFORMES DE SEGURIDAD

3.6.1. VIEKIRA PAK®

Radicado : 16069470

Fecha : 01/07/2016

Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informe de seguridad para medicamentos con principios activos Ombitasvir - Paritaprevir - Ritonavir – Dasabuvir (Viekira pak®)

Lo anterior teniendo en cuenta que en octubre de 2015 la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) luego de una revisión de seguridad, emitió un comunicado indicando que los medicamentos Viekira Pak y Technivie que se encuentran indicados contra la hepatitis C pueden causar daños hepáticos graves, sobre todo en pacientes con una enfermedad del hígado subyacente en etapa avanzada. En consecuencia, la FDA exigió al fabricante la adición de nueva información sobre este riesgo de seguridad relacionada con problemas hepáticos en las secciones de Contraindicaciones, Advertencias y precauciones.

También, recomendó que los pacientes que toman estos medicamentos deben acudir de inmediato a su profesional de la salud si presentan fatiga, debilidad, pérdida de apetito, náuseas y vómito, ojos o piel amarillos, o heces de color claro, pues pueden ser indicio de daños hepáticos. Los pacientes no deben dejar de tomar estos medicamentos sin antes consultar con su profesional de la salud. Suspender el tratamiento antes de tiempo puede causar resistencia a otros medicamentos contra la hepatitis C. La FDA recomienda a los profesionales de la salud vigilar de cerca los indicios y síntomas de empeoramiento de las enfermedades del hígado, tales como ascitis, encefalopatía hepática y/o un aumento en el nivel de bilirrubina directa en la sangre.

Los medicamentos Viekira Pak y el Technivie se usan para tratar la hepatitis C crónica, una infección viral que puede durar para toda la vida, así como acarrear serios problemas hepáticos y de salud, incluyendo cirrosis, cáncer de hígado e incluso la

muerte. Estos medicamentos reducen la concentración del virus de la hepatitis C en el organismo al impedir su multiplicación, y pueden frenar el avance de la enfermedad (3).

Por lo anterior el análisis y propuestas realizadas por el Grupo de Farmacovigilancia son:

- Viekira Pak se usa para el tratamiento de la hepatitis C crónica.
- El tratamiento de Viekira Pak puede causar daños hepáticos graves, sobre todo en pacientes con una enfermedad del hígado subyacente en etapa avanzada.
- Viekira Pak está contraindicado en los pacientes con problemas hepáticos moderados y severos (de las clases B y C en la escala Child-Pugh).
- Los pacientes que toman este medicamento deben acudir de inmediato a su profesional de la salud si presentan fatiga, debilidad, pérdida de apetito, náuseas y vómito, ojos o piel amarillos, o heces de color claro, debido a que pueden ser indicios de daños hepáticos.
- Se deben realizar análisis hepáticos de laboratorio desde un punto inicial de base durante las primeras 4 semanas a partir de comenzado el tratamiento y según esté clínicamente indicado.
- Si los análisis hepáticos de laboratorio aumentan por encima de los niveles del punto de comparación inicial, es necesario repetir las pruebas y vigilar con atención.
- Se debe considerar suspender el uso del Viekira Pak si los niveles de las enzimas hepáticas permanecen constantemente por encima de 10 veces el límite superior normal (LSN).
- Los profesionales de la salud deben vigilar de cerca los indicios y síntomas de empeoramiento de las enfermedades del hígado, tales como ascitis, encefalopatía hepática, o un aumento en el nivel de bilirrubina directa en la sangre.
- El uso de Viekira Pak debe suspenderse en presencia de una cirrosis descompensada, con o sin un aumento en los niveles de bilirrubina o transaminasas.
- El producto con registro sanitario Invima 2016M-0016756 contempla dentro de sus contraindicaciones, el uso en pacientes con disfunción hepática severa debido al riesgo de toxicidad potencial y registra que no está recomendado para usarse en pacientes con enfermedad hepática descompensada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa que se encuentra una modificación en curso para el producto de la referencia que contiene esta información.

3.6.2. DAKLINZA® (DACLATASVIR)

Radicado : 16069467

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 10 N.º 64/28
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 20 de 2016 SEMPB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Fecha : 01/07/2016
 Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informe de seguridad referente al medicamento Daklinza® (daclatasvir), antiviral de acción directa utilizado en el tratamiento a largo plazo del virus de la hepatitis C (VHC)

Lo anterior dado que Daklinza® (daclatasvir) está aprobado en combinación con sofosbuvir para el tratamiento de los genotipos del VHC 1,3 y 4 y en combinación con peginterferón alfa y ribavirina para el tratamiento del VHC genotipo 4.

Por otra parte en abril del 2015, la AEMPS notificó un total de ocho casos de bradicardia severa o bloqueo cardiaco con la administración de Harvoni® (sofosbuvir y ledipasvir), y con la combinación de Sovaldi® (sofosbuvir) y Daklinza® (daclatasvir), en pacientes que se encontraban en tratamiento previo con amiodarona. En tres de estos casos se estaba administrando amiodarona y Harvoni® y en los cinco restantes amiodarona más una combinación de Sovaldi® y Daklinza®. Uno de los ocho pacientes falleció a causa de un paro cardiaco y dos precisaron de la implantación de un marcapasos.

En septiembre del 2015 ANVISA aprobó la solicitud de inclusión de una nueva presentación de daclatasvir debido al aumento de la población objeto, específicamente se amplió para pacientes coinfectados por el VHC y el VIH (virus de inmunodeficiencia humana), pacientes con cirrosis avanzada y para quienes habían sido sometidos a un trasplante de hígado. La nueva concentración, de 30 mg fue desarrollada como una alternativa en los casos en que existe la necesidad de ajustar la dosis de este medicamento.

En febrero del 2016 la Unión Europea y la FDA autorizaron la ampliación de la indicación de daclatasvir (Daklinza®) para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC). La nueva indicación, válida en los 28 estados miembros de la Unión Europea, autoriza el uso de daclatasvir más sofosbuvir (Sovaldi®) – acompañados o no de ribavirina en función de la indicación clínica y el genotipo viral, en pacientes con cirrosis descompensada, coinfectados por el VIH-1 y en caso de recurrencia de la infección por el VHC tras un trasplante hepático. Las nuevas indicaciones de uso se basan en los resultados de los ensayos clínicos ALLY-1 y ALLY-2.

En marzo del 2016 la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) inició una revisión de los antivirales de acción directa utilizados en el tratamiento del VHC, dentro de los cuales se encuentra el daclatasvir. La revisión fue indicada por informes de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que habían sido infectados con los virus

de la hepatitis B y C y que fueron tratados con antivirales de acción directa contra la hepatitis C. La reactivación del VHB se refiere a un regreso de la infección activa en un paciente cuya infección por el VHB había estado inactiva, además, se relata un estudio que reporta la probabilidad de recurrencia de carcinoma hepático con el uso de dasclavir y otros antivirales de acción directa contra este virus.

Por lo anterior el análisis y propuestas realizadas por el Grupo de Farmacovigilancia son:

Se sugiere incluir dentro de las advertencias lo siguiente:

- Puede causar bradicardia sintomática grave cuando se coadministra con sofosbuvir y amiodarona, particularmente en pacientes que reciben también betabloqueantes o los que tienen patología cardíaca subyacente.
- Se sugiere vigilar también, a aquellos pacientes que inicien terapia con el antiviral y hayan suspendido amiodarona en los meses previos, dada la prolongada vida media de este antiarrítmico.
- En pacientes que se encuentren en tratamiento con daclatasvir, administrar amiodarona, sólo si otros antiarrítmicos están contraindicados o no han sido tolerados por el paciente.
- Si su administración es inevitable, los pacientes deberán ser estrechamente monitorizados, especialmente durante la primera semana de tratamiento. Aquellos que presenten alto riesgo, se sugiere realizar la monitorización en un entorno clínico apropiado, durante las 48 horas posteriores a la instauración concomitante de amiodarona.

En aras de la información consolidada en este documento se pone a consideración de la sala especializada, el análisis de las siguientes recomendaciones:

- Realizar seguimiento estricto y estrecho a pacientes con el antecedente de carcinoma hepatocelular al momento de iniciar tratamiento con daclatasvir y otros antivirales de acción directa, por el riesgo de recurrencia de esta patología con el uso de estos medicamentos.
- Tamizar a todos los pacientes para la infección por VHB antes de iniciar el tratamiento con daclatasvir mediante la medición del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) y anticuerpocentral de la hepatitis B (Anti-HBc)
- Manejo por especialista del seguimiento y de la terapia anti-VHB, cuando el tamizaje identifica a los pacientes con riesgo de reactivación del VHB por evidencia de infección previa por el VHB.

- Dar seguimiento a los pacientes con evidencia de infección previa por VHB en busca de signos clínicos y de laboratorio de VHB.

Ampliar la indicación de daclatasvir para pacientes con coinfección por el VHC y el VIH, pacientes con cirrosis descompensada y a pacientes con recurrencia de la afección por el VHC tras un trasplante hepático.

Nuevas indicaciones: Daklinza™ (Daclatasvir) es un inhibidor del complejo de replicación NS5A del virus de la hepatitis C (VHC) indicado como alternativo en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la infección crónica por el VHC en adultos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio al producto Daklinza® (Daclatasvir), con el fin de ajustar su información farmacológica en lo siguiente:

Advertencias:

- Puede causar bradicardia sintomática grave cuando se coadministra con sofosbuvir y amiodarona, particularmente en pacientes que reciben también betabloqueantes o los que tienen patología cardíaca subyacente.
- Se sugiere vigilar también, a aquellos pacientes que inicien terapia con el antiviral y hayan suspendido amiodarona en los meses previos, dada la prolongada vida media de este antiarrítmico.
- En pacientes que se encuentren en tratamiento con daclatasvir, administrar amiodarona, sólo si otros antiarrítmicos están contraindicados o no han sido tolerados por el paciente.
- Si su administración es inevitable, los pacientes deberán ser estrechamente monitorizados, especialmente durante la primera semana de tratamiento. Aquellos que presenten alto riesgo, se sugiere realizar la monitorización en un entorno clínico apropiado, durante las 48 horas posteriores a la instauración concomitante de amiodarona.
- Realizar seguimiento estricto y estrecho a pacientes con el antecedente de carcinoma hepatocelular al momento de iniciar tratamiento con daclatasvir y otros antivirales de acción directa, por el riesgo de recurrencia de esta patología con el uso de estos medicamentos.

- Tamizar a todos los pacientes para la infección por VHB antes de iniciar el tratamiento con daclatasvir mediante la medición del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) y anticuerpocentral de la hepatitis B (Anti-HBc)
- Manejo por especialista del seguimiento y de la terapia anti-VHB, cuando el tamizaje identifica a los pacientes con riesgo de reactivación del VHB por evidencia de infección previa por el VHB.
- Dar seguimiento a los pacientes con evidencia de infección previa por VHB en busca de signos clínicos y de laboratorio de VHB.

Adicionalmente la Sala no encuentra procedente la ampliación de las indicaciones.

3.6.3. LEFLUNOMIDA

Radicado : 16068451

Fecha : 29/06/2016

Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informe de seguridad referente al comunicado emitido por ANVISA la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil acerca de la activación y reactivación de tuberculosis y otras infecciones graves en pacientes quienes reciben tratamiento con leflunomida.

La leflunomida está aprobada para el tratamiento de la artritis reumatoide activa y la artritis psoriasisica activa con efectos secundarios conocidos como leucopenia, reacciones alérgicas, pérdida del apetito, náuseas, diarrea, vomito, elevación de la presión arterial entre otros, sin embargo en abril del 2016 ANVISA emitió un comunicado alertando sobre reportes de activación o reactivación de tuberculosis y otras enfermedades infecciosas graves.

Por lo anterior el análisis y propuestas realizadas por el Grupo de Farmacovigilancia son:

Se recomienda incluir dentro de las advertencias de los medicamentos que contienen como principio activo leflunomida lo siguiente:

- Se recomienda evaluar todos los pacientes para diagnóstico de tuberculosis (activa e inactiva) antes del inicio del tratamiento con leflunomida por la probabilidad de activación o reactivación de la enfermedad.

- Se debe monitorear a los pacientes que reciben leflunomida para la verificación de la aparición de infecciones, debido a la potencial acción inmunosupresora del medicamento, incluyendo infecciones oportunistas. Esas infecciones pueden ser mucho más graves y requieren atención inmediata.
- Se recomienda realizar hemograma completo antes del inicio del tratamiento y realizar seguimiento continuo, durante los primeros seis meses de tratamiento.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo leflunomida, con el fin de ajustar su información farmacológica en lo siguiente:

Advertencias:

- **Se recomienda evaluar todos los pacientes para diagnóstico de tuberculosis (activa e inactiva) antes del inicio del tratamiento con leflunomida por la probabilidad de activación o reactivación de la enfermedad.**
- **Se debe monitorear a los pacientes que reciben leflunomida para la verificación de la aparición de infecciones, debido a la potencial acción inmunosupresora del medicamento, incluyendo infecciones oportunistas. Esas infecciones pueden ser mucho más graves y requieren atención inmediata.**
- **Se recomienda realizar hemograma completo antes del inicio del tratamiento y realizar seguimiento continuo, durante los primeros seis meses de tratamiento.**

3.6.4. MEDICAMENTOS INHIBIDORES DE LA TIROSINA QUINASA BCR-ABL

Radicado : 16068457
 Fecha : 29/06/2016
 Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informe de seguridad referente al comunicado emitido por la AEMPS Agencia de Medicamentos Española y por la ANSM Agencia de Medicamentos de Francia, acerca del riesgo de reactivación del virus de la hepatitis b (VHB) en pacientes tratados con imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib y ponatinib (medicamentos inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL)

Teniendo en cuenta que la leucemia mieloide crónica (LMC) es un síndrome mieloproliferativo crónico de naturaleza clonal, originado en las células madre, que resulta en un excesivo número de células mieloides en todos los estadios de

maduración. Fue la primera enfermedad en la que se demostró una anomalía genética adquirida y es el modelo molecular de leucemia mejor estudiado. En la LMC se expresa la translocación cromosómica t (9; 22) (q34; q11) esta translocación produce un reordenamiento de los genes BCR/ABL, produciendo el denominado cromosoma Filadelfia (Ph), la proteína que resulta es una tirosina quinasa cuya alteración transforma el ATP en ADP, fosforilando un sustrato que altera la médula ósea y su funcionamiento.

Por otra parte la LMC se desarrolla en tres fases, la inicial, denominada fase crónica, que con el tiempo evoluciona, pasando previamente por una fase de aceleración, a una fase aguda en la que la LMC se transforma en una leucemia aguda.

Imatinib, dasatinib, nilotinib y bosutinib son medicamentos que ejercen su acción a través de la inhibición de la actividad de la proteína tirosina quinasa BCR-ABL y están indicados para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica y/o de la leucemia linfoblástica aguda, cromosoma Filadelfia positivas.

Sin embargo, datos recientes han mostrado que, en portadores crónicos del virus de la hepatitis B (VHB), el virus puede reactivarse durante el tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En algunos de los casos descritos, los afectados llegaron a desarrollar un cuadro de insuficiencia hepática aguda o de hepatitis fulminante que requirió trasplante hepático o resultó en el fallecimiento del paciente. Aunque se desconoce el mecanismo preciso por el cual se produce la reactivación del VHB, podría deberse a la pérdida de control inmunológico sobre la replicación viral que padecen estos pacientes.

Por lo anterior el Grupo de Farmacovigilancia recomienda incluir dentro de las advertencias de los medicamentos que contienen como principio activo imatinib, dasatinib, nilotinib o bosutinib lo siguiente:

- Se deberá realizar serología del VHB a todos los pacientes antes de iniciar tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL.
- En caso de que dicha serología diese un resultado positivo (incluidos pacientes con enfermedad activa), antes de administrar el inhibidor de la tirosina quinasa BCR-ABL, se deberá consultar a un especialista en el manejo de la hepatitis B.
- Así mismo se consultará con un especialista siempre que, una vez iniciado el tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa BCR-ABL, se obtenga un resultado positivo en la serología del VHB.

- En los portadores del VHB que requieran tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa BCR-ABL se vigilará estrechamente, durante el tratamiento y varios meses tras finalizar el mismo, la aparición de cualquier signo o síntoma indicativo de infección activa por el virus

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo imatinib, dasatinib, nilotinib o bosutinib, con el fin de ajustar su información farmacológica en lo siguiente:

Advertencias:

- Se deberá realizar serología del VHB a todos los pacientes antes de iniciar tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL.
- En caso de que dicha serología diese un resultado positivo (incluidos pacientes con enfermedad activa), antes de administrar el inhibidor de la tirosina quinasa BCR-ABL, se deberá consultar a un especialista en el manejo de la hepatitis B.
- Así mismo se consultará con un especialista siempre que, una vez iniciado el tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa BCR-ABL, se obtenga un resultado positivo en la serología del VHB.
- En los portadores del VHB que requieran tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa BCR-ABL se vigilará estrechamente, durante el tratamiento y varios meses tras finalizar el mismo, la aparición de cualquier signo o síntoma indicativo de infección activa por el virus

3.6.5. FUMARATO DE DIMETILO

Radicado : 16070884
 Fecha : 16/07/2016
 Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informe de seguridad referente a los medicamentos que contienen como principio activo fumarato de dimetilo frente al comunicado emitido por la (MHRA) Agencia regulatoria de medicamentos y productos sanitarios de Reino Unido.

Teniendo en cuenta que en abril de 2016 la Agencia regulatoria de medicamentos y productos sanitarios de Reino Unido (MHRA), lanzó una advertencia para profesionales de la salud con respecto al tratamiento con fumarato de dimetilo para pacientes con esclerosis múltiple que habían tenido linfopenia prolongada, emitiendo las siguientes recomendaciones luego del reporte de algunos casos de leucoencefalopatía progresiva asociados a esta medicación:

Antes del tratamiento:

- Realizar una resonancia magnética cerebral de referencia dentro de los 3 meses previos al inicio del fumarato de dimetilo.

Recomendaciones anteriores:

- Hacer hemograma completo incluyendo recuento de linfocitos con todos sus tipos.
- Asesorar a los paciente y sus cuidadores sobre el riesgo de leucoencefalopatía progresiva focal, sus síntomas y cuando consultar al médico.
- Si se realiza la detección del virus John Cunningham (JCV), considera que la influencia de la linfopenia en la precisión de la prueba de anticuerpos anti-JCV no se ha estudiado en pacientes tratados con dimetilfumarato.

Durante el tratamiento:

- Si se sospecha leucoencefalopatía, se debe suspender el dimetilo de fumarato y se debe estudiar con resonancia magnética nuclear y una prueba de PCR (Reacción de polimerasa en cadena).
- Monitoreo con hemograma completo cada 3 meses.
- Considerar suspender el medicamento si se evidencia leucopenia por más de 6 meses.
- Si el tratamiento es suspendido se debe monitorizar el conteo de linfocitos hasta alcanzar valores normales.
- Tener en cuenta que los pacientes con esclerosis múltiple pueden desarrollar infección por el virus JCV aunque tengan conteo de linfocitos normales y niveles de anticuerpos anti JCV negativos.

Recordar la advertencia anterior:

- Controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas o aparición de nueva disfunción neurológica o síntomas psiquiátricos, teniendo en cuenta que la leucoencefalopatía puede presentarse con síntomas similares a la esclerosis múltiple.

Si el tratamiento con fumarato de dimetilo se continúa en pacientes con linfopenia severa prolongada:

- Se debe promover el seguimiento con resonancia magnética nuclear en concordancia con las recomendaciones locales.
- Aconsejar a los pacientes en cuanto al riesgo de leucoencefalopatía progresiva y recordarles los síntomas por los cuales deben consultar al médico.

El dimetil fumarato está autorizado para tratar la esclerosis múltiple recidivante, además puede causar linfopenia. Se asocia también con el riesgo de desarrollar leucoencefalopatía, la cual es causada por activación del virus JCV que puede permanecer latente en pacientes inmunocomprometidos (3).

Por lo anterior el Grupo de farmacovigilancia, presenta el siguiente análisis y propuestas:

Se recomienda incluir dentro de las advertencias:

- Se han descrito casos de leucoencefalopatía asociado al uso del medicamento.
- Consulte con su médico tratante si presenta: pérdida de la coordinación, alteración en el lenguaje, pérdida de la memoria, problemas de visión y debilidad en las piernas o en los brazos que empeora)

Presentar como información de seguridad a profesionales las siguientes recomendaciones:

- Suspender el tratamiento con fumarato de dimetilo si se presentan síntomas sugestivos de leucoencefalopatía e iniciar estudio con resonancia magnética nuclear y hemograma.
- Se debe tener precaución ya que los síntomas de leucoencefalopatía son similares a los de la esclerosis múltiple, por lo cual se debe indicar a los pacientes que ante síntomas nuevos o empeoramiento de los síntomas previos deben consultar con su médico.
- En los pacientes que van a iniciar manejo con fumarato de dimetilo, es conveniente realizar resonancia magnética nuclear y hemograma completo con conteo de linfocitos previo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo fumarato de dimetilo, con el fin de ajustar su información farmacológica en lo siguiente:

Advertencias:

- **Se han descrito casos de leucoencefalopatía asociado al uso del medicamento.**
- **Consulte con su médico tratante si presenta: pérdida de la coordinación, alteración en el lenguaje, pérdida de la memoria, problemas de visión y debilidad en las piernas o en los brazos que empeora)**
- **Suspender el tratamiento con fumarato de dimetilo si se presentan síntomas sugestivos de leucoencefalopatía e iniciar estudio con resonancia magnética nuclear y hemograma.**
- **Se debe tener precaución ya que los síntomas de leucoencefalopatía son similares a los de la esclerosis múltiple, por lo cual se debe indicar a los pacientes que ante síntomas nuevos o empeoramiento de los síntomas previos deben consultar con su médico.**
- **En los pacientes que van a iniciar manejo con fumarato de dimetilo, es conveniente realizar resonancia magnética nuclear y hemograma completo con conteo de linfocitos previo.**

3.6.6. KETOCONAZOL

Radicado : 16075024

Fecha : 15/07/2016

Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informe de seguridad referente a los medicamentos que contienen como principio activo ketoconazol frente a los comunicados emitidos por la Agencia reguladora de medicamentos y alimentos de los Estados Unidos (FDA) y la Agencia nacional de seguridad de medicamentos y productos para la salud de Francia.

Lo anterior teniendo en cuenta que en mayo de 2016 la Agencia Nacional de seguridad de medicamentos y productos para la salud de Francia publicó una carta con actualización en la información de seguridad para profesionales de la salud sobre el uso de ketoconazol tópico ya que hay datos limitados sobre su uso en niños, el ketoconazol ahora está reservado para uso exclusivo en adultos para el tratamiento de infecciones de la piel por dermatofitos, candidiasis, tiña versicolor. El ketoconazol al 2% está indicado en dermatitis seborreica en pacientes mayores de 12 años. Estos cambios siguen el procedimiento europeo para la evaluación de los datos clínicos en la población pediátrica (4).

Por otra parte la Agencia de medicamentos y alimentos de los Estados Unidos (FDA) publicó también en mayo de 2016, una actualización de la información de seguridad

basada en un comunicado de julio de 2013 sobre el uso de comprimidos orales de ketoconazol, ya que la prescripción de ketoconazol oral para usos no aprobados, incluyendo infecciones de piel y de uñas, se asoció a aumento de las interacciones medicamentosas, alteración de la glándula suprarrenal y falla hepática que produjo la muerte de un paciente. Por lo que se autorizó cambio en las etiquetas para estas indicaciones teniendo en cuenta las siguientes recomendaciones:

- Evitar la formulación de ketoconazol para el tratamiento de infecciones en la piel y las uñas por hongos, debido a que este medicamento tiene riesgo de graves efectos a nivel del hígado y la glándula suprarrenal.
- La interacción del ketoconazol con otros medicamentos puede aumentar los efectos adversos de los mismos, causando deterioro en la salud.
- Solo se debe usar ketoconazol para tratar infecciones fúngicas graves, cuando no hay otras terapias antifúngicas disponibles.
- Se debe advertir a los pacientes que usen ketoconazol que si presentan pérdida del apetito, náuseas, vómito, dolor abdominal, coloración amarilla de la piel o los ojos, disminución del color de las heces o coloración anormal de la orina, deben buscar atención médica inmediatamente.

Por lo anterior el Grupo de Farmacovigilancia recomienda incluir dentro de las advertencias los siguientes ítems:

- Ketoconazol al 2% solo se debe usar en pacientes mayores de 12 años para tratamiento de dermatitis seborreica.
- Dentro de las advertencias describir las interacciones del ketoconazol con otros medicamentos.
- Evitar el uso de ketoconazol para el tratamiento de infecciones en la piel y las uñas por hongos, debido a que este medicamento tiene riesgo de graves efectos a nivel del hígado y la glándula suprarrenal.
- Solo se debe usar ketoconazol para tratar infecciones fúngicas graves, cuando no hay otras terapias antifúngicas disponibles.
- Evitar su prescripción en menores de edad por el riesgo de presentar insuficiencia hepática y alteraciones en la glándula suprarrenal.
- Consultar si presenta: pérdida del apetito, náuseas, vómito, dolor abdominal, coloración amarilla de la piel o los ojos, disminución del color de las heces o coloración anormal de la orina, debe buscar atención médica inmediatamente.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo ketoconazol, con el fin de ajustar su información farmacológica en lo siguiente:

Precauciones y advertencias:

Uso tópico:

- Ketoconazol al 2% solo se debe usar en pacientes mayores de 12 años para tratamiento de infecciones de la piel por dermatofitos, candidiasis, tiña versicolor y dermatitis seborreica.

Precauciones y advertencias:

Para uso oral:

El uso oral esta restringido para infecciones severas en los que hayan fallado otros tratamientos, ya que se asoció a un aumento de las interacciones medicamentosas, alteración de la glándula suprarrenal y falla hepática

Adicionalmente se recomienda incluir para dentro de las advertencias y precauciones para todas las formas farmacéuticas:

-Las interacciones del ketoconazol con otros medicamentos.

-Consultar si presenta: pérdida del apetito, náuseas, vómito, dolor abdominal, coloración amarilla de la piel o los ojos, disminución del color de las heces o coloración anormal de la orina, debe buscar atención medica inmediatamente.

3.6.7. ERLOTINIB

Radicado : 16075025

Fecha : 15/07/2016

Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informe de seguridad referente a los medicamentos que contienen como principio activo erlotinib frente al comunicado emitido por la (ANSM) Agencia nacional de seguridad de medicamentos y productos para la salud de Francia.

Lo anterior teniendo en cuenta que en enero de 2016 la Agencia nacional de seguridad de medicamentos y productos para la salud de Francia publicó información emitida por el fabricante de erlotinib, para oncólogos sobre el cambio en las indicaciones del uso de erlotinib (Tarceva) en el tratamiento del cáncer pulmonar no microcítico. Tarceva ya no

tiene utilidad en el tratamiento de mantenimiento en pacientes cuyos tumores no muestran la activación de la mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Por otra parte erlotinib también está indicado en el tratamiento de mantenimiento del cáncer pulmonar avanzado o en pacientes con cáncer pulmonar no microcítico metastásico con activación de la mutación del EGFR y con enfermedad estable después de la quimioterapia de primera línea (3).

Por esta razón el Grupo de Farmacovigilancia sugiere incluir dentro de las indicaciones que erlotinib no tiene utilidad en el tratamiento de mantenimiento en pacientes cuyos tumores no muestran la activación de la mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo erlotinib, con el fin de ajustar su información farmacológica en lo siguiente:

Advertencias:

Erlotinib no tiene utilidad en el tratamiento de mantenimiento en pacientes cuyos tumores no muestran la activación de la mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Para dar cumplimiento al artículo 15 de la Resolución 2014033531 de 2014 se deja constancia en la presente acta que los asuntos relacionados con el numeral 3.6, corresponden a casos relacionados con el otorgamiento, modificación, renovación, llamado revisión de oficio y o cualquier otro trámite asociado a registros sanitarios que requieren de la expedición del correspondiente acto administrativo por parte de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, lo anterior sin perjuicio de la revisión integral de la presente acta, que deberá surtirse al interior de dicha Dependencia.

Siendo las 14:00 del día 11 de Agosto de 2016, se da por terminada la sesión ordinaria – presencial.

Se firma por los que en ella intervinieron:



JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

LUCÍA DEL ROSARIO ARTEAGA DE GARCÍA
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MARIO FRANCISCO GUERRERO PABÓN
Miembro SEMPB Comisión Revisora

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL GUTIERREZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL
Secretaria Ejecutiva SEMPB Comisión Revisora

LUZ HELENA FRANCO CHAPARRO
**Secretaria Técnico de la Sala Especializada de Medicamentos
y Productos Biológicos de la Comisión Revisora**